



# Métathèse croisée d'alcènes contenant des N-hétéroaryles. Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés

Kevin Lafaye

## ► To cite this version:

Kevin Lafaye. Métathèse croisée d'alcènes contenant des N-hétéroaryles. Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. <NNT : 2015PA066488>. <tel-01296841>

**HAL Id: tel-01296841**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01296841>**

Submitted on 1 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Chimie Organique (ED 406)

Présentée par

**Mr Kévin LAFAYE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse

*Métathèse croisée d'alcènes contenant des N-hétéroaryles.  
Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés.*

soutenue le 16 Novembre 2015, devant le jury composé de :

J. COSSY Directeur de thèse  
V. ALEZRA Rapporteur  
A. VOITURIEZ Rapporteur  
S. THORIMBERT Examineur  
G. PRESTAT Examineur  
A. GUERINOT Examineur



**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Chimie Organique (ED 406)

Présentée par

**Mr Kévin LAFAYE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse

*Métathèse croisée d'alcènes contenant des N-hétéroaryles.  
Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés.*

soutenue le 16 Novembre 2015, devant le jury composé de :

J. COSSY Directeur de thèse  
V. ALEZRA Rapporteur  
A. VOITURIEZ Rapporteur  
S. THORIMBERT Examineur  
G. PRESTAT Examineur  
A. GUERINOT Examineur





# Remerciements

Je souhaiterais d'abord remercier le Professeur Janine Cossy de m'avoir accepté en thèse au sein du laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI et d'avoir dirigé mes travaux de thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé tout au long de ces 3 années et de m'avoir laissé une grande liberté au quotidien au niveau de la chimie.

Je remercie chaudement Sébastien Reymond, sans qui je ne serais jamais rentré à l'ESPCI puisque ma candidature était un peu tardive... Merci de m'avoir pris sous ton aile pour ma première année de thèse. Bien que ce fût probablement une année remplie pour toi, tu as toujours trouvé le temps de me conseiller et me soutenir, même lorsque que la chimie ne marchait pas. Tu as depuis complètement changé d'environnement et j'espère que ta nouvelle vie (encore plus remplie !) continuera de te rendre heureux. A bientôt sur Paris j'espère...

Un grand merci à toi, Amandine Guérinot pour ces deux années à tes côtés (et oui ça passe vite !). Tu as pris le train en route avec toute une équipe à encadrer et tu l'as réussi à merveille (les lieux ne t'étaient pas complètement inconnus). Un grand merci pour ta disponibilité et ta patience au quotidien (surtout en fin de thèse avec le stress de la rédaction !), tu as toujours pris le temps de répondre à mes questions, quelles qu'elles soient. Le succès n'a pas toujours été au rendez-vous mais tu étais là pour me conseiller et réfléchir à de nouvelles pistes. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite (notamment dans ta « future » maison) et bonne chance pour gérer l'équipe de « cassos » comme nous aimons nous appeler (hein Baptiste).

Je souhaite remercier Valérie Alezra, Maître de conférences à l'Université Paris-Sud d'Orsay, Arnaud Voituriez, Chargé de Recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, Serge Thorimbert, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, et Guillaume Prestat, Professeur à l'Université Paris-Descartes, pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et d'assister à ma soutenance en tant que membre de mon jury.

Je remercie toutes les personnes du laboratoire et notamment l'équipe AG (anciennement SR) qui ont partagé mon quotidien, sans vous la plupart d'entre nous ne seraient surement pas allé au bout de cette galère que peut parfois être la thèse. Vous contribuez à la bonne ambiance générale, surtout ne changez pas ! Je vais essayer de n'oublier personne depuis mon arrivée...

Une pensée tout à d'abord à Charlélie, je ne t'ai pas vraiment croisé longtemps au laboratoire (et même jamais en blouse si ma mémoire est bonne !) mais j'ai eu le plaisir d'apprendre à te connaître au fur et à mesure des différents pots (ce ne sont pas les bars qui manquent dans les alentours de l'école...). Tu as complètement bifurqué de voie et réussi avec brio, bravo à toi ! Je suis content de t'avoir connu et j'espère qu'on continuera à garder contact. Ps j'ai bien peur que les traditions que tu avais mises en place aient disparues avec le temps...

Vient ensuite le premier post-doc que j'ai cotôyé, mon métalleux préféré, Lionel. Tu m'as beaucoup impressionné par la quantité de travail que tu pouvais fournir tout en étant toujours ouvert aux discussions les plus improbables qui soient ! Je dois dire que tes musiques « de berceuses pour enfants » m'ont manqué (je crois que pyrapisme m'a traumatisé à vie !). Je suis content que tu aies finalement trouvé un poste à la hauteur de tes espérances et de ce que tu mérites.

Une pensée également à Paolo, le successeur de Lionel. Un personnage complètement différent mais avec qui j'ai adoré travailler. Tu n'as jamais failli à animer la « cave » avec tes « cazzo » et autres jurons en tout genre, sans parler de tes chants de supporters à la paillasse des colonnes... épique ! J'écris en français parce que je sais que tu comprendras. L'anglais nous était inutile, on communiquait très bien en parlant français/italien.

Lancer sur la lignée des post-doc, je vais remercier Cyril, le dernier arrivé en date. Je te remercie pour ton soutien quotidien et ton tempérament posé pour m'épauler face aux tornades bordéliques et cleptomane du labo (qui se sent visé là ? haha). Merci aussi pour tes conseils et réponses à toutes les questions les plus stupides que j'ai pu te poser. J'espère que ta recherche de travail sera aussi fructueuse que la mienne, si ce n'est plus ! Le « petit oiseau prendra sa volée »...

Je tenais évidemment à remercier Thomas, l'homme aux nombreuses casquettes : sécurité, RMN, maintenance et j'en passe. Merci pour ta sympathie et ta disponibilité, je suis sûr que tu as apprécié mes énigmes de spectres RMN ! Désolé d'avoir fait mon « relou » avec mes composés nécessitant 15 000 scans. Courage pour ta thèse même si je ne me fais pas de soucis, tu es plus expérimenté que nous, les « ptits jeunots ».

Parmi le moins jeune des jeunots, c'est bien sûr toi Johan. Que dire... Ce fut un réel plaisir de partager ces deux années au labo ! Que ce soit à parler de chimie ou de choses complètement différentes (sport, jeux vidéos, séries etc...). Les pauses midi à regarder des vidéos m'ont manqué après ton départ (what the cut et le joueur du grenier entre autre !). Tu es un sacré bosseur et je suis heureux pour toi que cela ai enfin payé, félicitations pour ton prix !! On se voit bientôt sur les bancs du chômage haha. Ps ramène tes fesses sur lol et on verra qui est le noob.

Passons maintenant aux jeunes... Je suis obligé de commencer par toi Baptiste. Mon prédécesseur, que je connais depuis le stage de Master chez Sanofi. Par où commencer ? Tu as tellement un caractère à l'opposé du mien ! Mais cela ne m'a pas empêché de passer de bons moments à tes côtés (même si ton côté « réac » m'a parfois fait grincer des dents hihi). Un grand merci pour l'ambiance que tu as apporté dès ton arrivée au labo. Tu es toujours prêt à t'investir que ce soit dans le labo (la base des produits chimiques n'aurait jamais été mise à jour sans toi...) ou en dehors en organisant des sorties ou même un barbecue chez toi. Je ne me fais pas de soucis pour ta dernière année et la rédaction, tu es bien plus prévoyant que moi à ce niveau-là. Tu serais même capable de trouver un poste avant moi.

Laurine, la première touche féminine de l'équipe que j'ai connue, avant qu'Amandine ne reprenne les rennes de la team. Je ne t'ai pas encadré mais je t'ai vu faire ton bout de chemin et te lancer dans

l'aventure de la thèse. Tu as pris ton courage à demain sachant les galères qui t'attendaient, bravo à toi. Vu le nombre de manips que tu lances à la fois, je ne m'inquiètes pas pour toi ! Tu pourras peut être même rivaliser avec ton mentor Johan.

Next is you Nisha ! I remembered that I did not think too much of it when I heard that a Singaporean PhD student was coming. If I recall correctly we even did not really talk before couple weeks after you came to the lab in January. Little by little we started to know each other better and now I can say that I'm really happy I met you, even if your way of living is still surprising me after months (are you ever hungry !?). I hope you'll keep enjoying France and stay strong ! Your graduation is coming faster than you think.

Petite pensée à Etienne qui prend la relève et me vire de mon bureau (enfin pour ce que j'en fais...). Je pense que tu sais très bien dans quoi tu t'embarques alors je te souhaite bonne chance !

Je tiens également à remercier les permanents du laboratoire Christophe, Véronique, Stellios (qui vient de partir de l'autre côté de la manche), Domingo et Andrei qui sont toujours là pour répondre à nos questions.

Et bien sûr, je remercie tous les autres thésards, stagiaires et post-doctorants que j'ai pu côtoyer pendant ces 3 années, qu'ils soient encore présents ou partis depuis longtemps. Vous êtes nombreux alors je ne vous citerai pas tous mais je ne vous oublie pas !

Une pensée à tous mes amis (Zatoooopeccc !) qui ont du me supporter pendant ces 3 années pas toujours faciles et notamment mes compatriotes thésards qui ont partagé les mêmes galères : Arnaud, Jérémy, Louise, Basil, Andréa et notre coréen favori, Joo-Sung dit « chausson ». Vous allez me devoir le respect puisque je serai le premier à passer le boss final niark niark! Spéciale dédicasse aux futurs challengers, ils se reconnaîtront.

Enfin, je remercie toute ma famille et surtout mes parents (je ne vous oublie pas les filles, boudez pas !) pour m'avoir laissé la liberté de suivre ma voie jusqu'au bout et de m'avoir soutenu. Je n'ai peut être pas toujours été démonstratif mais je ne serai jamais arrivé là sans vous alors merci du fond du coeur ! Ce manuscrit est pour vous.



# Sommaire

Remerciements .....	5
Sommaire .....	9
Liste des abbréviations utilisées.....	15
Avant-propos.....	17
Introduction générale.....	19
CHAPITRE I : .....	21
Métathèse croisée d'alcènes contenant des <i>N</i> -hétéroaryles .....	21
1 Etude bibliographique .....	22
1.1 Historique .....	22
1.1.1 Découverte .....	22
1.1.2 Développements de catalyseurs définis.....	22
1.2 La métathèse : un outil de synthèse puissant .....	27
1.2.1 Polymérisation.....	27
1.2.2 Formation de cycles.....	28
1.2.3 Formation d'oléfines linéaires.....	28
1.3 Limites .....	30
1.3.1 Les amines .....	30
1.3.1.1 Encombrement stérique sur ou proche de l'amine .....	31
1.3.1.2 Désactivation électronique de la fonction amine .....	32
1.3.1.3 Formation d'un sel d'ammonium ou complexation à un acide de Lewis.....	35
1.3.2 Les <i>N</i> -hétéroaryles.....	40
1.3.2.1 Exemples de RCM d'oléfines contenant un <i>N</i> -hétéroaryle .....	40
1.3.2.2 Exemples de CM d'oléfines contenant un <i>N</i> -hétéroaryle .....	45
1.3.3 Etudes mécanistiques.....	47
1. Etude de l'impact de la <i>n</i> -butylamine sur des catalyseurs de Grubbs de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>nde</sup> génération. ....	50
1.3.3.1 Impact de différentes amines sur le catalyseur <b>G-II</b> .....	51
1.3.3.2 Impact de différentes amines sur le catalyseur <b>GH-II</b> .....	55
1.3.3.3 Bilan .....	59

2	Objectif et résultats.....	60
2.1	Objectif.....	60
2.2	Synthèse des substrats.....	60
2.2.1	Synthèse des alcools homoallyliques substitués par un <i>N</i> -hétéroaryle.....	60
2.2.1.1	Synthèse des alcools homoallyliques substitués par des pyridines 2,3-disubstituées ...	61
2.2.1.2	Synthèse des alcools homoallyliques substitués par des pyridines 2,5-disubstituées ...	61
2.2.1.3	Synthèse des alcools homoallyliques substitués par divers <i>N</i> -hétéroaryles.....	63
2.2.2	Synthèse des alcools allyliques substitués par une pyridine.....	66
2.2.3	Synthèse des de vinyl pyridines.....	68
2.3	Mise au point des conditions de métathèse croisée.....	70
2.3.1	Différence de réactivité entre les alcools <b>I.3</b> et <b>I.4a</b> comportant une pyridine 2,3-disubstituée.....	70
2.3.2	Optimisation des conditions de métathèse croisée.....	72
2.4	Etude de l'étendue de la réaction de métathèse croisée.....	73
2.4.1	Métathèse impliquant des alcools homoallyliques comportant un <i>N</i> -hétéroaryle avec différentes oléfines.....	73
2.4.1.1	Alcool homoallylique <b>I.4a</b> et différentes oléfines.....	73
2.4.1.2	L'influence de la fonction hydroxyle de <b>I.4a</b> sur la CM.....	77
2.4.1.3	Métathèse impliquant des pyridines 2,5-disubstituées avec l'acrylate de méthyle <b>I.72</b> .....	77
2.4.1.4	Métathèse impliquant des alcools homoallyliques comportant des <i>N</i> -hétéroaryles variés et l'acrylate de méthyle <b>I.72</b> .....	80
2.4.2	Métathèse impliquant des alcools et acétates allyliques comportant une pyridine avec l'acrylate de méthyle <b>I.72</b> .....	82
2.4.3	Métathèse impliquant des pyridines vinyliques.....	83
2.4.3.1	Optimisation des conditions de métathèse pour les vinyl pyridines.....	85
2.4.3.2	Métathèse impliquant des 2-chlorovinyl pyridines avec le partenaire <b>I.94</b> .....	86
2.4.3.3	Métathèse impliquant des vinyl pyridines possédant différents groupements en position C2 avec le partenaire <b>I.94</b> .....	87
2.4.3.4	Métathèse de la vinyl pyridine <b>I.71</b> avec différents partenaires oléfiniques.....	88
2.4.4	Post-fonctionnalisation.....	89
2.4.4.1	Réduction sélective de la 2-chloropyridine <b>I.80</b> .....	89
2.4.4.2	2-Chloropyridine <b>I.74</b> et couplage de Suzuki.....	90
2.4.4.3	Synthèse d'un précurseur de glycosides par RCM.....	91

2.5	Conclusion .....	92
CHAPITRE I : .....		93
Partie expérimentale.....		93
1	Généralités .....	94
1.1	Synthèse des produits .....	94
1.2	Purification des produits synthétisés .....	94
1.3	Caractérisation des produits synthétisés .....	94
1.4	Nomenclature.....	95
1.5	Ordre d'apparition.....	95
1.6	Langue .....	95
2	Procedures and analyses .....	96
CHAPITRE II : .....		141
Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés .....		141
1	Bibliographie.....	142
1.1	Historique .....	143
1.1.1	Découverte de la réaction de Swarts .....	143
1.1.2	La découverte de McLoughlin et Thrower .....	144
1.2	Stratégies permettant l'incorporation d'un groupement CF <sub>3</sub> sur une molécule insaturée .....	144
1.2.1	Trifluorométhylation par CF <sub>3</sub> I.....	145
1.2.2	Trifluorométhylation à l'aide d'acide trifluoroacétique et dérivés.....	149
1.2.2.1	Acide trifluoroacétique.....	149
1.2.2.2	Dérivés de l'acide trifluorométhanesulfonique .....	150
1.2.3	Trifluorométhylation par des sels chalcogènes possédant un groupement CF <sub>3</sub> .....	154
1.2.3.1	Préparation des sels de chalcogènes .....	154
1.2.3.2	Trifluorométhylation électrophile par les sels de chalcogènes.....	155
1.2.4	Trifluorométhylation à partir du réactif de Ruppert-Prakash CF <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub> .....	162
1.2.4.1	Trifluorométhylation nucléophile .....	163
1.2.4.2	Trifluorométhylation radicalaire .....	163
1.2.5	Réactifs de trifluorométhylation à partir de dérivés d'iode hypervalent .....	165
1.2.5.1	Génération <i>in situ</i> d'un réactif d'iode hypervalent possédant un groupement CF <sub>3</sub> .....	165
1.2.5.2	Réactifs de Togni .....	166
2	Objectif et résultats.....	176



2.1	Objectif .....	176
2.2	Synthèse des substrats .....	177
2.2.1	Synthèse de tétrahydropyridines .....	177
2.2.1.1	Synthèse de tétrahydropyridines <i>N</i> -protégées .....	177
2.2.1.2	Synthèse de tétrahydropyridines substituées en position C2.....	178
2.2.1.3	Synthèse de tétrahydropyridines substituées en position C3.....	178
2.2.1.4	Synthèse de tétrahydropyridines substituées en C4.....	179
2.2.1.5	Synthèse de tétrahydropyridines substituées en C5.....	180
2.2.1.6	Synthèse de tétrahydropyridines disubstituées en C4 et C6 .....	181
2.2.1.7	Synthèse d'un lactame insaturé .....	181
2.2.2	Synthèse de dihydropyridines .....	182
2.2.3	Synthèse d'une dihydropyrazine et d'une dihydropyrazone .....	183
2.3	Mise au point des conditions de trifluorométhylation .....	184
2.3.1	Etude préliminaire.....	184
2.3.2	Optimisation des conditions de trifluorométhylation.....	186
2.3.3	Champ d'application de la réaction de trifluorométhylation.....	188
2.4	Trifluorométhylation en présence d'un nucléophile.....	190
2.4.1	Découverte de l'oxytrifluorométhylation.....	190
2.4.2	Champ d'application et limites de la réaction d'oxytrifluorométhylation .....	192
2.4.3	Réactivité des 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines.....	194
2.4.3.1	Elimination du groupement méthoxy en C2 : synthèse de tétrahydropyridines trifluorométhylées.....	194
2.4.3.2	Fonctionnalisation des hétérocycles azotés 2-méthoxy-3-trifluorométhyle substitués	195
2.4.4	Oxytrifluorométhylation de tétrahydropyridines substituées en C4 : application à la synthèse de dihydropyridines trifluorométhylées .....	196
2.4.4.1	Résultats préliminaires .....	196
2.4.4.2	Synthèse de dihydropyridines trifluorométhylées .....	198
2.4.4.3	Transformation des dihydropyridines trifluorométhylées .....	200
2.4.5	Bilan de l'oxytrifluorométhylation .....	201
2.4.6	Trifluorométhylation d'énamides en présence de FeCl <sub>2</sub> par Gillaizeau <i>et al.</i> : étude comparative et proposition d'un mécanisme .....	201
2.4.6.1	Etude comparative .....	201

2.4.6.2 Proposition d'un mécanisme.....	203
2.5 Conclusion .....	208
CHAPITRE II : .....	209
Partie expérimentale.....	209
1 Procedures and analyses .....	210
Annexe 1 : .....	247
Preuve du mécanisme de dégradation des catalyseurs de Grubbs .....	247
Annexe A2 : .....	249
Exemples de trifluorométhylation nucléophile en présence du réactif de Ruppert-Prakash.....	249
Annexe A3 : .....	253
Transformations des dihydropyridines trifluorométhylées .....	253



# Liste des abréviations utilisées

app	:	Apparent
Å	:	Angström
Ac	:	Acétyle
ADMET	:	Métathèse de polymérisation acyclique de diène
APTS	:	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	:	Aromatique/Aryle
ATRA	:	Transfert d'Atome intermoléculaire/Addition Radicalaire
Bn	:	Benzyle
Boc	:	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
c	:	Concentration
cat.	:	Catalyseur
Cbz	:	Benzyloxycarbonyl
CM	:	Métathèse croisée
DBU	:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	:	Dichloroéthane
DDQ	:	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	:	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	:	Diisopropyléthylamine
DMAP	:	4- <i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMF	:	Diméthylformamide
DMSO	:	Diméthylsulfoxyde
dppf	:	1,1'-bis(Diphénylphosphino)ferrocène
dtb-bpy	:	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
E <sup>+</sup>	:	Electrophile
<i>ee</i>	:	Excès énantiomérique
équiv	:	Equivalent
Et	:	Ethyle
EtOAc	:	Acétate d'éthyle
G-I	:	Catalyseur de Grubs de 1 <sup>ère</sup> génération
G-II	:	Catalyseur de Grubs de 2 <sup>ème</sup> génération
G-III	:	Catalyseur de Grubs de 3 <sup>ème</sup> génération
GH-I	:	Catalyseur de Grubs-Hoveyda de 1 <sup>ère</sup> génération
GH-II	:	Catalyseur de Grubs-Hoveyda de 2 <sup>ème</sup> génération
GP	:	Groupe protecteur
h	:	Heure
HRMS	:	Spectroscopie de masse à haute résolution
<i>i</i> Pr	:	Isopropyle

IR	:	Infrarouge
KHMDS	:	bis(Triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	:	Diisopropylamidure de lithium
L	:	Ligand
LiHMDS	:	bis(Triméthylsilyl)amidure de lithium
M	:	Métal
<i>m</i> -CPBA	:	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	:	Méthyle
min	:	Minute
MW	:	Micro-onde
NaHMDS	:	bis(Triméthylsilyl)amidure de sodium
NMM	:	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NMP	:	<i>N</i> -Méthylpyrrolidone
Nu	:	Nucléophile
Pd/C	:	Palladium sur charbon
PE	:	Ether de pétrole
Ph	:	Phényle
Pht	:	Phtalimide
Pin	:	Pinacol
PMP	:	<i>para</i> -Méthoxyphényle
PPTS	:	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
ppy	:	2-Phénylpyridine
quant.	:	Quantitatif
RCM	:	Métathèse de fermeture de cycle
r.d.	:	Rapport diastéréomérique
Rdt	:	Rendement
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
ROMP	:	Métathèse d'ouverture de cycle de polymérisation
T	:	Température
t	:	Temps
t.a.	:	Température ambiante
TBS	:	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	:	<i>tert</i> -Butyle
TEMPO	:	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxidanyle
TFA	:	Acide trifluoroacétique
TFAA	:	Anhydride trifluoroacétique
THF	:	Tétrahydrofurane
Ts	:	Tosyle
UV	:	Ultra-violet
Tc	:	Thiophène-2-carboxylate

# Avant-propos

Ce manuscrit contient deux chapitres distincts :

- le premier chapitre est consacré à la métathèse croisée d'alcènes contenant des *N*-hétéroaryles pour obtenir des *N*-hétéroaryles diversement fonctionnalisés
- le deuxième chapitre concerne la trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés permettant la synthèse de pipéridines, tétrahydropyridines et dihydropyridines trifluorométhylées

La numérotation des composés décrits dans ce manuscrit a été réalisée de la manière suivante :

- les numéros des molécules décrites dans le chapitre **I** ou **II** seront précédés du chiffre **I** ou **II**
- les numéros des molécules décrites dans l'annexe **AX** seront précédés du numéro **AX**
- les numéros des molécules intervenant dans l'exposé de résultats décrits dans la bibliographie seront précédés de la lettre **B** (**I.B** pour le chapitre I, **II.B** pour le chapitre II).
- les molécules correspondant à une structure-type ou à une formule générale seront précédées de la lettre **G** (**I.G** pour le chapitre I, **II.G** pour le chapitre II).
- les composés intervenant dans nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chacun des chapitres.
- les intermédiaires présentés dans les mécanismes de réaction seront notés **AX** dans tout le manuscrit



# Introduction générale

Les composés azotés sont omniprésents tant dans les produits naturels que synthétiques. Dans la nature, la plupart de ces composés n'étant pas des amino-acides appartiennent à la famille des alcaloïdes. Ces composés, possédant une variété de propriétés pharmacologiques, peuvent être produits par différents types d'organismes (bactéries, champignons, animaux...) mais ils sont surtout retrouvés dans les plantes. Les alcaloïdes sont généralement constitués d'au moins un hétérocycle azoté, qu'il soit aromatique (pyridine, pyrimidine, indole...) ou saturé (pipéridine, pyrrolidine...). Ces composés naturels ont souvent été la source d'inspiration des chimistes médicaux pour synthétiser des molécules possédant des propriétés pharmacologiques attractives et donnant lieu à peu d'effets secondaires. En effet, la plupart des médicaments développés de nos jours contiennent au moins un hétérocycle azoté.<sup>1</sup> Parmi les hétérocycles azotés les plus utilisés, on retrouve les pyridines, comme par exemple dans le lansoprazole qui est prescrit contre les ulcères gastriques, et les pipéridines, motif retrouvé notamment dans la fexofénadine qui est utilisée dans le traitement de certaines allergies.

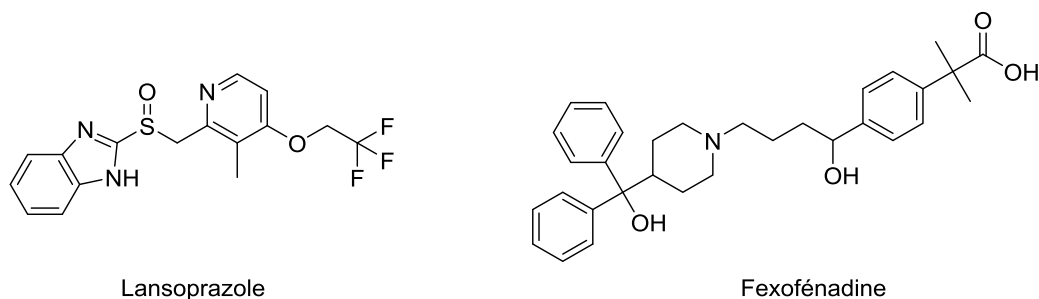


Schéma 1

Le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments étant de plus en plus difficile, les chimistes médicaux doivent constamment innover afin de découvrir de nouvelles molécules bio-actives et d'améliorer ou de développer des voies de synthèse de motifs d'intérêt pharmacologique. Dans cette optique, nous avons développé une méthode de métathèse croisée d'oléfines contenant des *N*-hétéroaryles, et notamment des pyridines, afin d'accéder rapidement à des *N*-hétéroaryles diversement fonctionnalisés.

Contrairement à l'azote, le fluor est quasiment absent des composés naturels. En revanche, il est largement utilisé par les chimistes médicaux afin de moduler les propriétés pharmacologiques des composés sur lesquels il est introduit. De part l'importance des hétérocycles azotés et la prévalence du fluor en chimie médicale, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'hétérocycles azotés trifluorométhylés et pour synthétiser ces composés, nous avons mis au point une méthode de trifluorométhylation d'ènes-carbamates cycliques.

<sup>1</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.





# CHAPITRE I :

## Métathèse croisée d'alcènes contenant des *N*-hétéroaryles

# 1 Etude bibliographique

Etant donné l'étendue de la bibliographie concernant la métathèse, nous nous limiterons à une brève présentation des différents types de métathèse et nous nous concentrerons sur les limites encore rencontrées de nos jours pour cette réaction, plus précisément lorsque des amines ou des *N*-hétéroaryles sont présents dans les substrats de départ. Des explications mécanistiques permettant de rationaliser ces limites seront avancées. Signalons que seules les métathèses entre oléfines seront présentées et les réactions impliquant des alcynes ne seront pas répertoriées dans ce chapitre.

## 1.1 Historique

### 1.1.1 Découverte

Depuis sa découverte dans les années 1940, la réaction de métathèse a radicalement changé la façon dont les chimistes imaginent et synthétisent les molécules. Grâce à la réaction de métathèse, il est possible d'accéder à des petits cycles, des cycles moyens, des macromolécules, des polymères et/ou molécules naturelles complexes à partir de fragments relativement simples et possédant une insaturation. Si l'on considère la métathèse d'oléfines, les doubles liaisons sont fragmentées et recombinaées en présence d'un catalyseur, ce qui donne lieu à de nouveaux alcènes. Le nom de métathèse vient du mot grec « μεταθεσις » qui signifie transposition.

La première réaction de métathèse observée remonte à 1931 lorsque Schneider et Frolich obtiennent de l'éthylène et du 2-butène par pyrolyse du propène à 852 °C.<sup>2</sup> La première réaction de métathèse catalysée par un dérivé métallique date des années 1950 quand les chimistes de DuPont, Standard Oil et Philipps Petroleum découvrent que le propène forme de l'éthylène et du 2-butène lorsqu'il est chauffé en présence d'un catalyseur au molybdène [MoO<sub>x</sub> ou Mo(CO)<sub>6</sub>].<sup>3</sup> En revanche, le nom de « métathèse » ne fut donné qu'en 1967 par Calderon.<sup>4</sup> Jusque dans la fin des années 1960, le mécanisme de la réaction de métathèse était encore inconnu. Les systèmes catalytiques développés jusque là (principalement à base de molybdène, de tungstène et d'aluminium) ne permettaient pas de contrôler suffisamment la réaction pour être utile en synthèse et celle-ci n'était applicable qu'en pétrochimie et dans le domaine des polymères.

### 1.1.2 Développements de catalyseurs définis

Inspirés par la description d'un carbène de tungstène par Fisher,<sup>5</sup> Chauvin et Hérisson publièrent en 1971 une proposition de mécanisme pour rationaliser la réaction de métathèse (Schéma 2).<sup>6</sup> Dans ce

---

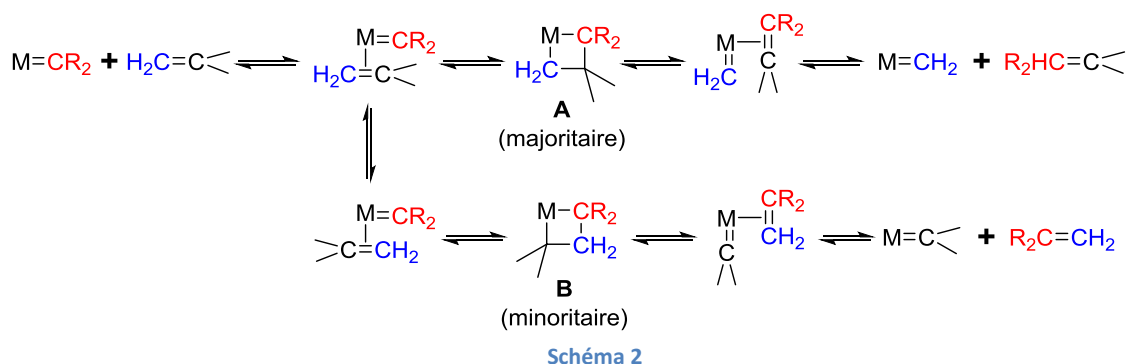
<sup>2</sup> Schneider, V.; Frolich, P. K. *Ind. Eng. Chem.* **1931**, 23, 1405-1410.

<sup>3</sup> Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, 3, 170-173.

<sup>4</sup> Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327-3329.

<sup>5</sup> Fisher, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 580.

mécanisme hypothétique, une cycloaddition [2+2] entre un métal-alkylidène et une oléfine aurait lieu pour former deux métallo-cyclobutanes possibles **A** et **B**. Le métallo-cyclobutane **A** serait l'espèce majoritaire car le métallo-cyclobutane **B** serait défavorisé à cause de l'encombrement stérique entre le métal et le carbone substitué de l'oléfine. Ces métallo-cyclobutanes pourraient ensuite s'ouvrir de deux manières différentes : reformer les substrats de départ (métathèse improdutive) ou évoluer vers une nouvelle oléfine et un nouveau métal-alkylidène (métathèse productive). Ce dernier pourrait à son tour réagir avec une autre molécule oléfinique et ainsi propager le cycle catalytique. Dans le cas de la métathèse de deux oléfines terminales, l'équilibre serait déplacé dans le sens productif par la libération d'éthylène.



D'après ce mécanisme hypothétique, il semblait possible d'utiliser un métal-alkylidène ou un métallo-cyclobutane métallique comme catalyseur de la réaction. Cette hypothèse n'a été prouvée qu'en 1980, lorsque Schrock *et al.* décrivèrent le premier catalyseur unimoléculaire (contrairement au mélange d'espèces métalliques utilisées jusque là) constitué d'un métal-alkylidène à base de tantale et qui catalysait la métathèse du Z-2-pentène.<sup>7</sup> Malgré des recherches intensives pour développer des catalyseurs stables, la première découverte majeure n'intervint qu'en 1990 lorsque Schrock *et al.* reportèrent une série de catalyseurs basés sur le molybdène, dont le catalyseur dit de Schrock (Schéma 3).<sup>8</sup> La présence des ligands de type éther est cruciale pour l'activité métathétique. A ce jour, ce sont encore les catalyseurs les plus actifs reportés dans la bibliographie. En revanche, étant très réactifs, ces catalyseurs ne sont pas stables à l'air et ne tolèrent pas la présence de fonctions nucléophiles telles que des alcools, des amines ou des acides.

<sup>6</sup> Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

<sup>7</sup> Schrock, R. R.; Rocklage, S.M.; Wengrovius, J. H.; Rupprecht, G.; Fellmann, J. *J. Mol. Catal.*, **1980**, *8*, 73-83.

<sup>8</sup> Schrock, R. R.; Murdzek J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

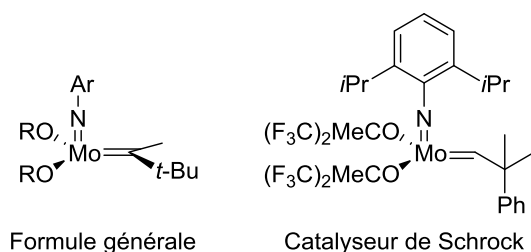


Schéma 3

Deux ans plus tard, une autre découverte importante provint du groupe de Grubbs qui décrit un catalyseur à base de ruthénium.<sup>9</sup> Ce catalyseur est relativement stable à l'air et plus tolérant que les catalyseurs à base de molybdène vis-à-vis de groupes fonctionnels variés grâce à l'incorporation d'une phosphine comme ligand. En revanche, il est moins réactif que les catalyseurs à base de molybdène. Quelques années plus tard, les catalyseurs aujourd'hui connus sous le nom de catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération (**G-I**)<sup>10</sup> et son analogue, le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 1<sup>ère</sup> génération (**GH-I**), ont été synthétisés (Schéma 4).<sup>11</sup>

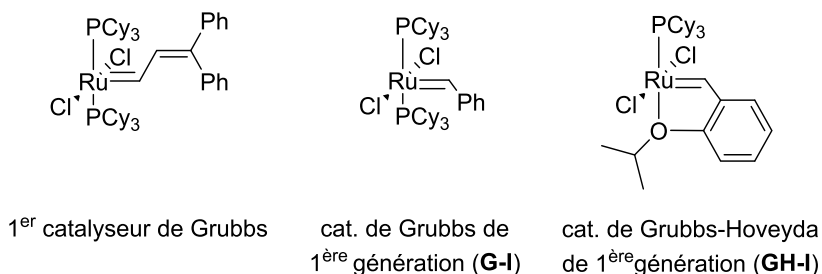


Schéma 4

Malgré l'avancée majeure faite grâce à ces premiers catalyseurs « définis », leur manque de tolérance et de stabilité a conduit à l'émergence de catalyseurs dits de seconde génération : le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération (**G-II**) et le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 2<sup>ème</sup> génération (**GH-II**) qui incorporent un ligand de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC) à la place d'une phosphine (Schéma 5). Ces catalyseurs, plus stables et plus chimiosélectifs que les catalyseurs de 1<sup>ère</sup> génération, ont pu être rapidement commercialisés et ont permis l'explosion de la réaction de métathèse dans des domaines aussi variés que la synthèse organique, les polymères ou les matériaux avec des applications industrielles (recherche pharmaceutique, agro-alimentaire...).

<sup>9</sup> Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

<sup>10</sup> Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

<sup>11</sup> Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J. and Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

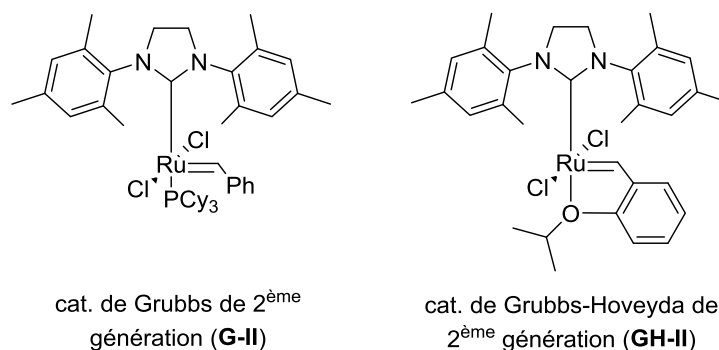


Schéma 5

La relative facilité de synthèse de ces alkylidènes de ruthénium a conduit les chimistes à développer des analogues afin de résoudre des problèmes spécifiques rencontrés lors de métathèses difficiles. En effet, aucun catalyseur décrit à ce jour ne surpasse les autres.<sup>12</sup> Le choix du catalyseur pour réaliser une métathèse est très dépendant du substrat et du type de métathèse à réaliser. Une liste non exhaustive des catalyseurs utilisés en métathèse est donnée ci-dessous (Schéma 6).<sup>13</sup>

Afin d'affaiblir la coordination du groupement éther fixé au ruthénium et faciliter la formation de l'espèce active à 14 électrons, deux analogues de **GH-II** ont été développés. Dans le catalyseur de Grela,<sup>14</sup> un groupement nitro électro-attracteur a été introduit en position *para* de l'éther tandis que dans le catalyseur de Blechert<sup>15</sup> un groupement phényle encombrant est présent en position *ortho* de l'éther. Le catalyseur de Grubbs de 3<sup>ème</sup> génération (**G-III**),<sup>16</sup> qui présente des ligands pyridine, initie la réaction de métathèse très rapidement et est utilisé pour la polymérisation d'oléfines par ouverture de cycle (ROMP). L'analogue du **GH-II**, **I.B1**,<sup>17</sup> possède quant à lui un ligand NHC moins encombré pour lequel les atomes d'azotes sont substitués par un noyau *o*-tolyle plutôt que mésityle, ce qui lui permet de catalyser des réactions de métathèse impliquant des oléfines encombrées.<sup>18</sup> Afin d'obtenir sélectivement des oléfines *Z*, Grubbs *et al.* ont développé le catalyseur **I.B2** qui possède un substituant adamantane sur le carbène crucial pour la sélectivité *Z*.<sup>19</sup> Des catalyseurs basés sur d'autres structures qu'un benzylidène ont été décrits, notamment un motif indénylidène comme dans les catalyseurs développés par Fürstner *et al.*<sup>20</sup> et Nolan *et al.*<sup>21</sup> Enfin, le catalyseur de Piers<sup>22</sup> est un des rares exemples de catalyseurs à 14

<sup>12</sup> Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 5740.

<sup>13</sup> Pour des revues récentes sélectionnées, voir : a) Bienek, M.; Bujok, R.; Cabaj, M.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13652-13653. b) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806-818. c) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787.

<sup>14</sup> Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038.

<sup>15</sup> Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

<sup>16</sup> Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M. and Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035-4037.

<sup>17</sup> Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrod, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.

<sup>18</sup> Stewart, I. C.; Benitez, D.; O'Leary, D. O.; Tkatchouk, E.; Day, M. W.; Goddard, W. A. III; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1931.

<sup>19</sup> Keitz, B. K.; Endo, K.; Patel, P. R.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693-699.

<sup>20</sup> Fürstner, A.; Guth, O.; Duffels, A.; Günter, S.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820.

<sup>21</sup> Clavier, H.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2009**, *28*, 2848-2854.

<sup>22</sup> Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161.

électrons qui a été synthétisé et qui est capable d'initier la réaction de métathèse à basse température (jusqu'à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), ce qui a notamment permis d'observer un intermédiaire métallocyclobutane par RMN.<sup>23</sup>

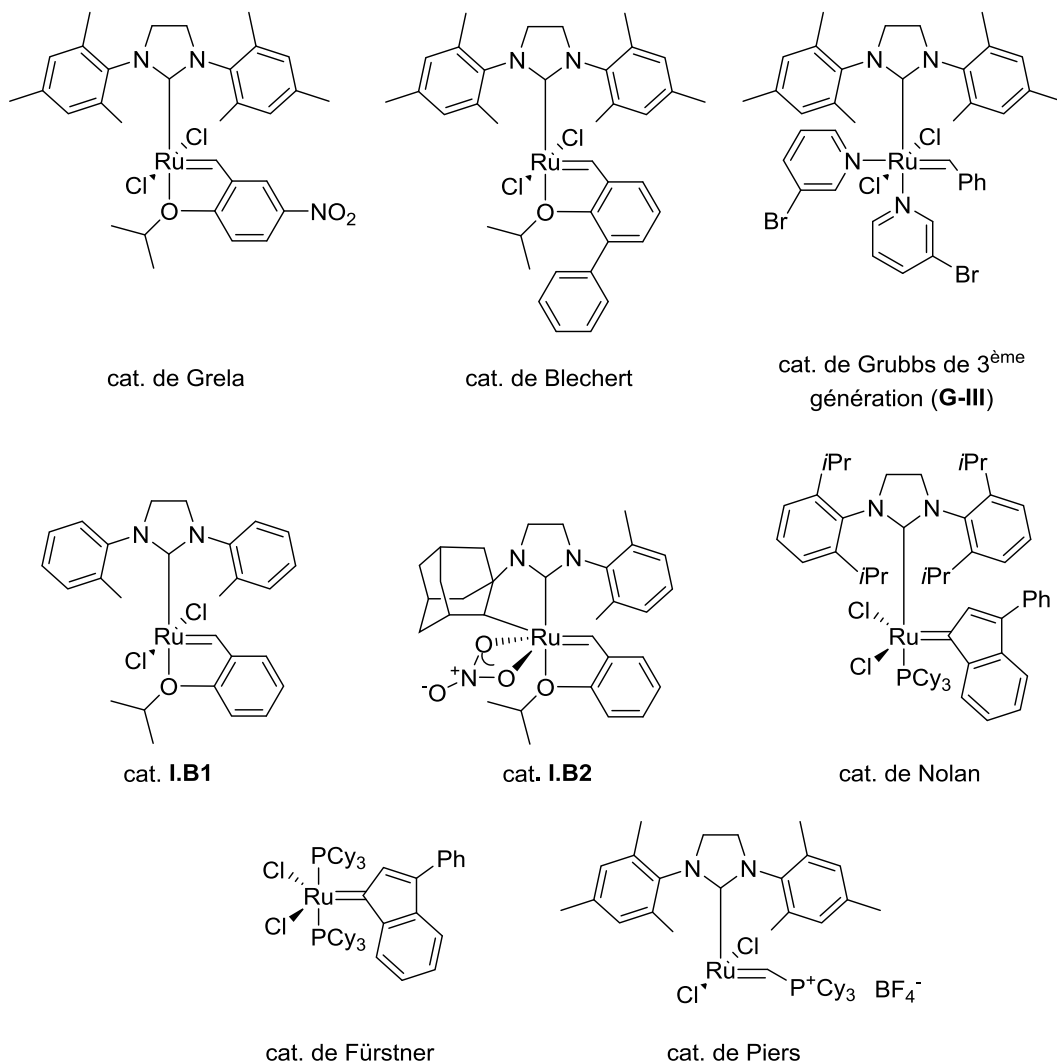


Schéma 6

De nos jours, de nombreux groupes continuent de développer de nouveaux catalyseurs afin d'augmenter les rendements, la sélectivité ou encore d'élargir le champ de substrats utilisables en métathèse. En particulier, de nombreux efforts sont portés vers la synthèse de catalyseurs supportés afin de faciliter la purification des produits formés et de pouvoir récupérer le catalyseur.

Ainsi, suite à la proposition de mécanisme de Chauvin et Hérisson, une variété de catalyseurs actifs et stables ont été développés. La commercialisation de ces catalyseurs a permis de populariser la réaction de métathèse qui est devenue un outil synthétique puissant. Pour leurs travaux, Chauvin, Schrock et Grubbs ont été conjointement récompensés par le prix Nobel de chimie en 2005.

<sup>23</sup> Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5032.

## 1.2 La métathèse : un outil de synthèse puissant

La métathèse est maintenant une réaction couramment utilisée par le chimiste. Dans le cas d'oléfines, elle peut se décliner en quatre sous-catégories (Schéma 7). Celles-ci mettent toutes en jeu le mécanisme de Chauvin et Hérisson et peuvent être, en théorie, toutes catalysées par des métallocarbènes (Mo, Ru, W...).

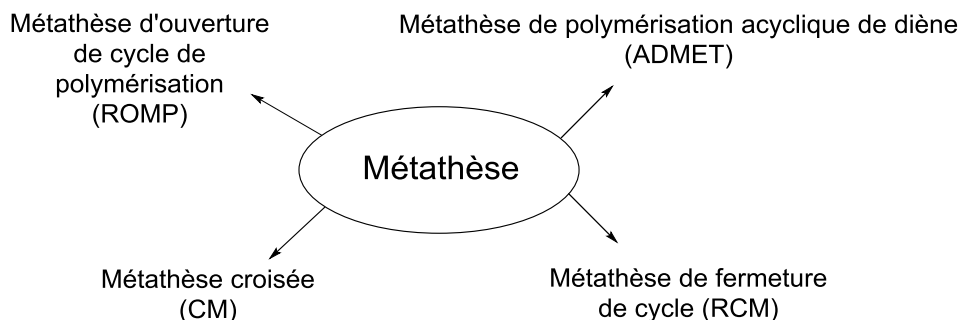


Schéma 7

### 1.2.1 Polymérisation

Initialement découverte et appliquée en chimie des polymères, l'une des applications majeures de la réaction de métathèse était la synthèse de macromolécules. La polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP) met en jeu la polymérisation d'un monomère cyclique insaturé (Schéma 8). La ROMP est surtout efficace dans le cas d'oléfines cycliques contraintes car la libération des contraintes de cycle est une force motrice majeure qui entraîne la polymérisation. Les monomères les plus couramment utilisés en chimie des polymères sont les dérivés du cyclooctène et du norbornène.<sup>24</sup>

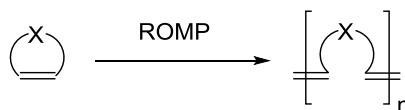


Schéma 8

Une autre métathèse qui permet d'accéder à des polymères est la polymérisation de diènes acycliques (ADMET). Elle implique la métathèse d'un diène terminal avec un autre diène terminal pour produire un polymère linéaire et de l'éthylène (Schéma 9). Puisque l'ADMET produit de l'éthylène, il est nécessaire de l'éliminer du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la formation du polymère.<sup>25</sup>

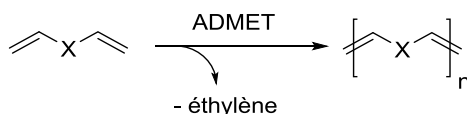


Schéma 9

<sup>24</sup> Pour une revue récente sur le sujet, voir : Sutthasupa, S.; Shiotsuki, M.; Sanda, F. *Polymer Journal* **2010**, 42, 905-915.

<sup>25</sup> Pour une revue récente sur le sujet, voir : Baughman, T. W.; Wagener, K. B. *Adv. Polym. Sci.* **2005**, 176, 1-42.



### 1.2.2 Formation de cycles

La métathèse de fermeture de cycle (RCM) est probablement la métathèse la plus utilisée en chimie organique notamment dans le domaine de la synthèse de molécules complexes. En général, elle met en jeu un diène, contenant deux oléfines terminales, qui sera transformé en (macro)cycle avec libération d'éthylène (Schéma 10).

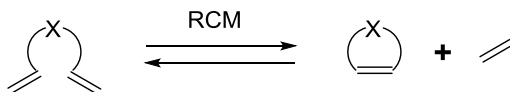


Schéma 10

En RCM, la sélectivité (*E*)/(*Z*) est généralement dictée par la structure du produit formé. Pour des cycles de taille moyenne (5 à 10 chaînons), l'isomère (*Z*) est le plus souvent majoritaire en raison de la grande différence d'énergie entre l'isomère (*Z*) et (*E*). Pour des cycles de plus grande taille, un mélange d'isomères (*Z*) et (*E*) est généralement obtenu.

### 1.2.3 Formation d'oléfines linéaires

La métathèse croisée (CM) est une autre métathèse importante. Elle met en jeu deux oléfines différentes (le plus souvent terminales mais parfois des oléfines disubstituées peuvent être utilisées) afin d'obtenir une oléfine plus fonctionnalisée (Schéma 11, éq 1).

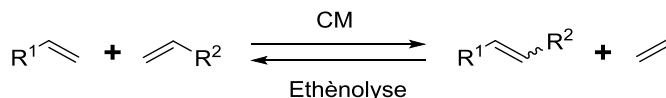


Schéma 11

La sélectivité (*E*)/(*Z*) lors d'une CM peut être reliée à plusieurs facteurs mais de manière générale, l'isomère majoritaire obtenu est l'isomère (*E*), thermodynamiquement le plus stable.<sup>26</sup> Toutefois ces dernières années, des catalyseurs sélectifs permettant de former l'isomère (*Z*) ont été décrits.<sup>27</sup> Par exemple, le groupe de Grubbs a montré que le catalyseur **I.B2**, comprenant un ligand nitrato à la place des atomes de chlore et un substituant adamantane sur le carbène, permettait d'obtenir l'alcène disubstitué **I.B5** avec un bon rendement et une sélectivité (*Z*) quasi-totale à partir des oléfines **I.B3** et **I.B4** (Schéma 12).<sup>28</sup> Toutefois, cette réaction reste limitée à certaines oléfines.

<sup>26</sup> Grubbs, R. H. *Ed. Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim **2003**, Vols 1-3.

<sup>27</sup> Pour des revues sélectionnées, voir : a) Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018-5024. b) Gottumukkala, A. L.; Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 462-467. c) Shahane, S.; Bruneau, C.; Fischmeister, C. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3436-3459. d) Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4763-4792. e) Fürstner, A. *Science* **2013**, *341*, 1229713.

<sup>28</sup> Rosebrugh, L. E.; Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1276-1279.

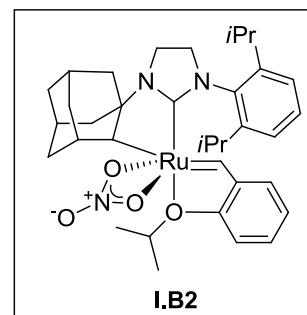
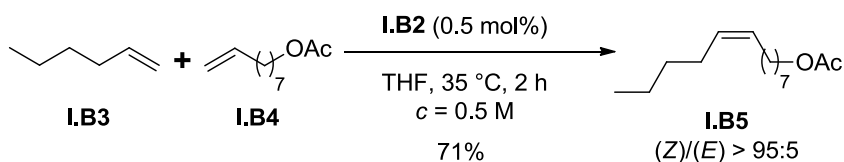


Schéma 12

La CM est une méthode d'accès rapide à des oléfines complexes à partir d'oléfines simples et une classification des oléfines en fonction de leur réactivité envers différents catalyseurs, a été développée par Grubbs afin de rationaliser et prévoir la sélectivité d'une CM.<sup>29</sup> Les oléfines sont classées en 4 types : oléfines de type I qui s'homodimérisent rapidement en conditions de métathèse, oléfines de type II dont l'homodimérisation est lente, oléfines de type III qui ne s'homodimérisent pas et enfin oléfines de type IV qui sont les oléfines spectatrices lors d'une CM (Tableau 1).

Oléfine	Cat. de G-II	Cat. de GH-II	Cat. de Schrock
Type I : homodimérisation rapide	Oléfines terminales, alcools allyliques 1 <sup>aires</sup> , esters, halogénures allyliques, amines allyliques protégées	Oléfines terminales, alcools allyliques 1 <sup>aires</sup> , silanes allyliques, éthers, esters, halogénures allyliques	Oléfines terminales, silanes allyliques
Type II : homodimérisation lente	Acrylates, acrylamides, cétones vinyliques, alcools allyliques 2 <sup>aires</sup> , époxydes vinyliques	Alcools allyliques 2 <sup>aires</sup> , styrènes, dioxolanes vinyliques, boronates vinyliques	Styrènes, stannanes allyliques
Type III : pas d'homodimérisation	Oléfines 1,1-disubstituées, oléfines trisubstituées non encombrées, alcools allyliques 3 <sup>aires</sup> protégés	Siloxanes vinyliques	Amines allyliques 3 <sup>aires</sup> , acrylonitrile
Type IV : ne réagit pas en CM	Alcools allyliques 3 <sup>aires</sup> protégés et trisubstitués, oléfines contenant un nitrovinyles	Oléfines 1,1-disubstituées, amines allyliques 3 <sup>aires</sup> protégées, oléfines contenant un carbone quaternaire allylique	Oléfines 1,1-disubstituées

Tableau 1

Une application grandissante de la CM est la transformation de la biomasse en produits chimiques à haute valeur ajoutée<sup>30</sup> et notamment l'éthénolyse d'huiles naturelles pour la production d'oléfines

<sup>29</sup> Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

<sup>30</sup> Pour une revue sélectionnée, voir : Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411-2502.

terminales fonctionnalisées.<sup>31</sup> En 2013, la première bio-raffinerie mondiale basée sur la métathèse d'oléfines a été ouverte avec une capacité initiale d'environ 180.000 tonnes par an d'huile naturelle.<sup>32</sup>

Dans la suite de notre partie bibliographie, nous nous focaliserons principalement sur la RCM et la CM qui sont les deux métathèses les plus couramment utilisées en synthèse organique. Malgré les nombreux développements et applications, des limites subsistent notamment lors de l'utilisation d'alcènes incorporant des amines et des *N*-hétéroaryles.

## 1.3 Limites

### 1.3.1 Les amines

Tous les catalyseurs de métathèse développés ces dernières années tolèrent une très large gamme de fonctions telles que des alcools, esters, amides, carbamates ou encore sulfonamides.<sup>33</sup> En revanche, l'utilisation d'oléfines possédant une fonction amine reste un défi à relever que ce soit lorsqu'elles sont présentes dans le substrat<sup>34</sup> ou en tant qu'impureté dans le milieu réactionnel.<sup>35</sup> Il est en effet supposé que la basicité et/ou la nucléophilie des fonctions amines est responsable de la désactivation du catalyseur.

Malgré tout, étant donné l'étendue de la bibliographie concernant la métathèse d'oléfines contenant des amines, seuls des exemples sélectionnés seront présentés. Ces exemples seront classifiés en fonction de la stratégie adoptée pour permettre à la réaction de métathèse d'avoir lieu : l'ajout d'encombrement stérique sur ou proche de l'amine, la désactivation électronique de la fonction amine par un groupement électro-attracteur ou par la délocalisation du doublet de l'azote, la formation d'un sel d'ammonium ou la formation d'un complexe avec un acide de Lewis.

<sup>31</sup> a) Schrod, Y.; Ung, T.; Vargas, A.; Mkrtumyan, G.; Lee, C. W.; Champagne, T. M.; Pederson, R. L.; Hong, S. H. *Clean* **2008**, *36*, 669-673. b) Chikkali, S.; Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5802-5808.

<sup>32</sup> Voir : <http://cen.acs.org/articles/91/i29/Elevance-Starts-Biobased-Production.html>

<sup>33</sup> Pour une liste d'exemples sélectionnés voir : a) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370. b) Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125. c) Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219-1228. d) Yun, J. I.; Kim, H. R.; Kim, S. K.; Kim, D.; Lee, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1177-1183. e) Choi, T.-L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277-1279. f) Hoveyda, H. R.; Vézina, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2113-2116. g) Donohoe, T. J.; Race, N. J.; Bower, J. F.; Callens, C. K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4094-4097.

<sup>34</sup> a) Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829-1846. b) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919-3952.

<sup>35</sup> a) Yee, N. K.; Farina, V.; Houpi, I. N.; Haddad, N.; Frutos, R. P.; Gallou, F.; Wang, X.-J.; Wei, X.; Simpson, R. D.; Feng, X.; Fuchs, V.; Xu, Y.; Tan, J.; Zhang, L.; Xu, J.; Smith-Keenan, L. L.; Vitous, J.; Ridges, M. D.; Spinelli, E. M.; Johnson, M.; Donsbach, K.; Nicola, T.; Brenner, M.; Winter, E.; Kreye, P.; Samstag, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7133-7145. b) Wang, H.; Goodman, S. N.; Dai, Q.; Stockdale, G. W.; Clark, Jr., W. M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 226-234.

### 1.3.1.1 Encombrement stérique sur ou proche de l'amine

De manière générale, les substrats les plus problématiques sont les oléfines contenant des amines non désactivées électroniquement et possédant une liaison N-H libre. En revanche, l'ajout d'encombrement stérique sur le substrat ou la protection de l'amine peut permettre à la réaction de métathèse d'avoir lieu.

Par exemple, le triène **I.B6a**, possédant un centre quaternaire en  $\alpha$  de l'amine secondaire, a réagi pour fournir la 1,2,3,6-tétrahydropyridine énanti enrichie **I.B8a** en présence du catalyseur énantio pur à base de molybdène **I.B7**, contrairement à son analogue **I.B6b** possédant seulement un centre tertiaire (Schéma 13).<sup>36</sup>

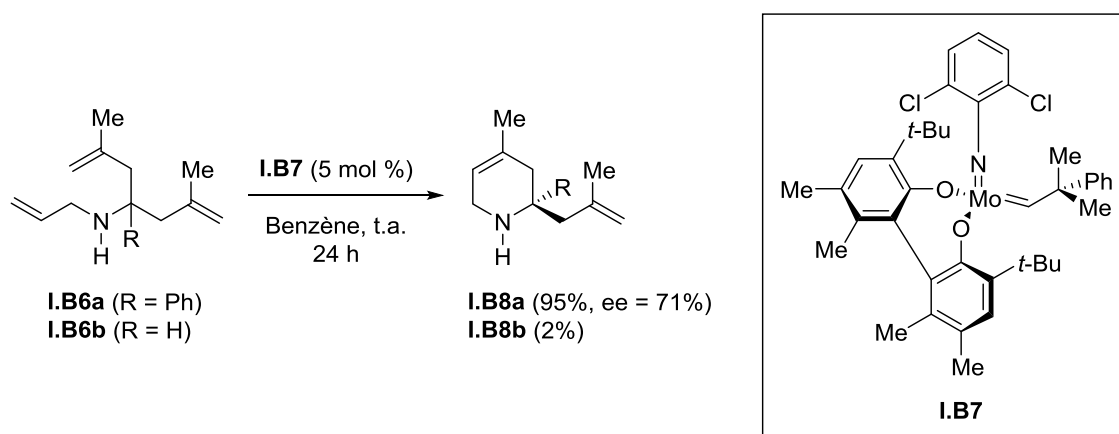


Schéma 13

La synthèse des amino-carbacycles **I.B10a-b** par RCM des amines primaires **I.B9a-b** a pu être réalisée par le groupe de Vounatsos grâce à la présence du groupement encombrant (*R*)-méthylbenzyle (Schéma 14).<sup>37</sup> Cependant, malgré la forte charge catalytique en **G-I** (15-20 mol%), des rendements moyens ont été obtenus.

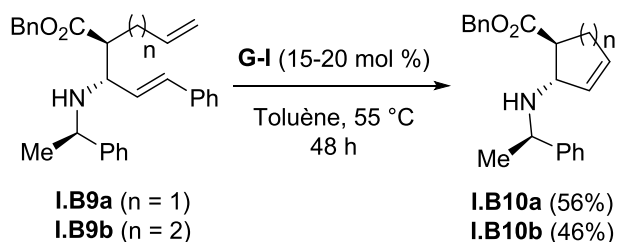


Schéma 14

La RCM du diène **I.B11** porteur d'une amine primaire monoprotégée en présence du catalyseur **I.B13** a été utilisée pour obtenir la 1,2-tétrahydropyridone correspondante **I.B12**.<sup>38</sup> Lorsque l'azote est protégé par un groupement benzyle, le produit souhaité **I.B12a** n'a pas été isolé et 58% du produit de départ a

<sup>36</sup> Sattely, E. S.; Cortez, G. A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526-8533.

<sup>37</sup> Perlmutter, P.; Rose, M.; Vounatsos, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 756-760.

<sup>38</sup> Campagne, J.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6175-6178.

été récupéré (Tableau 2, entrée 1). L'introduction d'un groupement carbamate de *tert*-butyle (Boc) sur l'azote permet d'obtenir **I.B12b** avec un rendement modeste de 41% (Tableau 2, entrée 2) mais c'est lorsque l'amine est protégée par un groupement trityle (Tr), groupement encombrant, qu'un bon rendement en **I.B12c** est atteint (65%) (Tableau 2, entrée 3).

Entrée	Substrat	R	Produit	Rendement
1	<b>I.B11a</b>	Bn	<b>I.B12a</b>	0% (58%) <sup>a</sup>
2	<b>I.B11b</b>	Boc	<b>I.B12b</b>	41% (-) <sup>a</sup>
3	<b>I.B11c</b>	Tr	<b>I.B12c</b>	65% (-) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Rendement en produit de départ récupéré après purification.

Tableau 2

### 1.3.1.2 Désactivation électronique de la fonction amine

La méthode la plus simple afin de permettre une réaction de métathèse d'une oléfine contenant une fonction amine est de protéger cette dernière sous la forme d'un carbamate, d'un amide ou d'un sulfonamide.

Les 3,4-déhydropyrrolidines **I.B15a-b** ont été obtenues avec des rendements quasi-quantitatifs par RCM des amines bis-allyliques **I.B14a-b** protégées par un groupement carboxybenzyle (Cbz) en présence du catalyseur **G-II**. Ces 3,4-déhydropyrrolidines sont des précurseurs d'azasucres protégés et elles ont été transformées en précurseurs de la (+)-anisomysine (Schéma 15).<sup>39</sup>

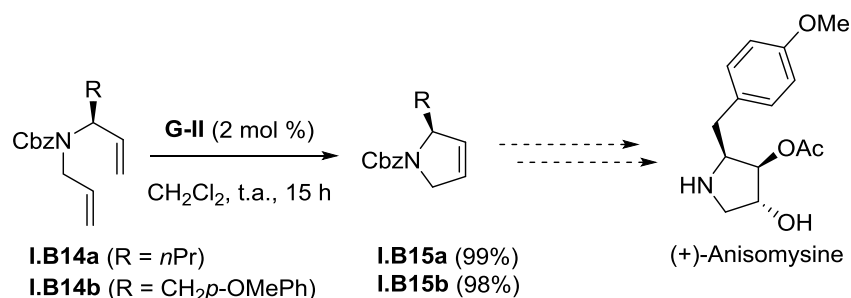


Schéma 15

Le groupement protecteur Boc a également été utilisé, notamment pour réaliser la synthèse d'un précurseur de dérivés de la 1-déoxygalactonojirimycine **I.B17** à partir du diène **I.B16**. Signalons que la RCM a été effectuée en présence du catalyseur **G-I** (Schéma 16).<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Nomura, H.; Richards, C. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2892-2895.

<sup>40</sup> Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2527-2529.

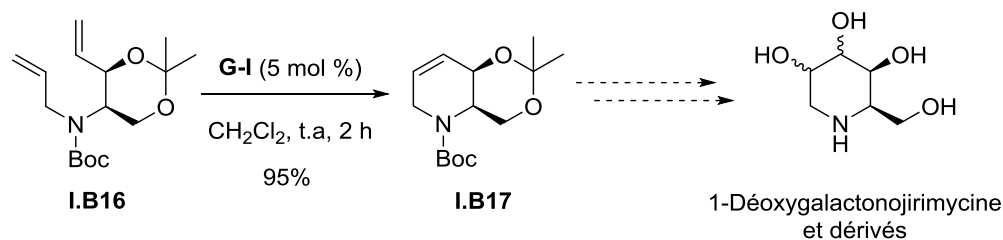


Schéma 16

Notons que le groupement Boc peut parfois causer la désactivation du catalyseur par une éventuelle chélation du ruthénium par le carbonyle formant ainsi un ruthénacycle inactif à 6 chaînons. C'est ainsi qu'en présence de **G-I**, le diène **I.B18a** comportant une amine protégée par un groupement Boc ne conduit pas à la 3,4-déhydropyrrolidine **I.B19a**. En revanche, en protégeant l'azote par un groupement très encombrant, tel qu'un groupement trityle (Tr), la 3,4-déhydropyrrolidine **I.B19b** souhaitée a été obtenue avec un bon rendement (Schéma 17).<sup>38</sup>

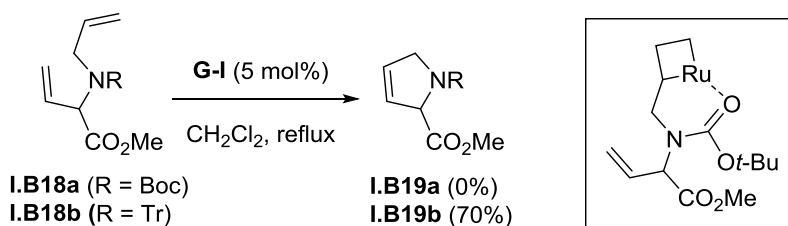


Schéma 17

Le groupement protecteur trifluoroacétamide peut aussi être utilisé comme le montrent les travaux de Harrity *et al.* L'amino-tétraène **I.B20** a été transformé quantitativement en spiropipéridine **I.B21** avec une très faible charge catalytique en **G-II** (Schéma 18).<sup>41</sup>

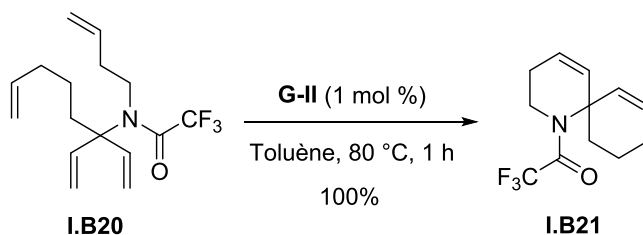


Schéma 18

Le groupe de Yanagisawa a décrit la synthèse des dihydropyridinones **I.B23a-b** en utilisant une RCM appliquée aux diènes **I.B22a-b** contenant une amine secondaire protégée par un groupement tosyle (Ts) ou benzyle (Bn) en utilisant le catalyseur **G-II** (Schéma 19).<sup>42</sup> Notons que dans le cas des composés **I.B22a-b**, un groupement encombrant est présent en  $\alpha$  de l'azote. Les composés **I.B23a-b** ont été obtenus avec de très bons rendements et ont ensuite été transformés en pyridines **I.B24a-b** grâce à une étape d'élimination ou grâce à une séquence oxydation/déprotection.

<sup>41</sup> Edwards, A. S.; Wybrow, R. A. J.; Johnstone, C.; Adams, H.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2002**, 1542-1543.

<sup>42</sup> Yoshida, K.; Kawagoe, F.; Hayashi, K.; Horiuchi, S.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 515-518.

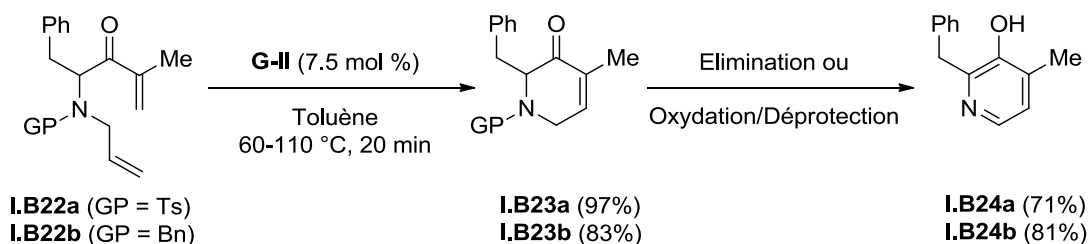


Schéma 19

Enfin, le groupe de Fustero a réalisé la RCM des diènes **I.B25a-b** contenant une amine primaire protégée par un groupement *para*-méthoxyphényle (PMP) mais une charge catalytique en **G-I** élevée est nécessaire pour obtenir les oxépines **I.B26a-b** avec de bons rendements (Schéma 20).<sup>43</sup>

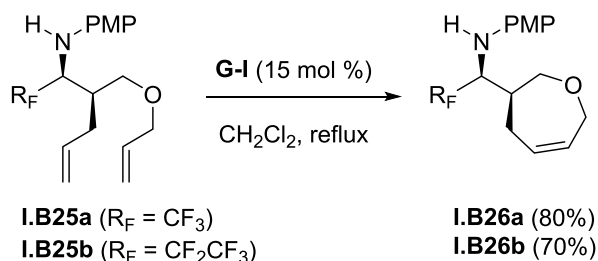


Schéma 20

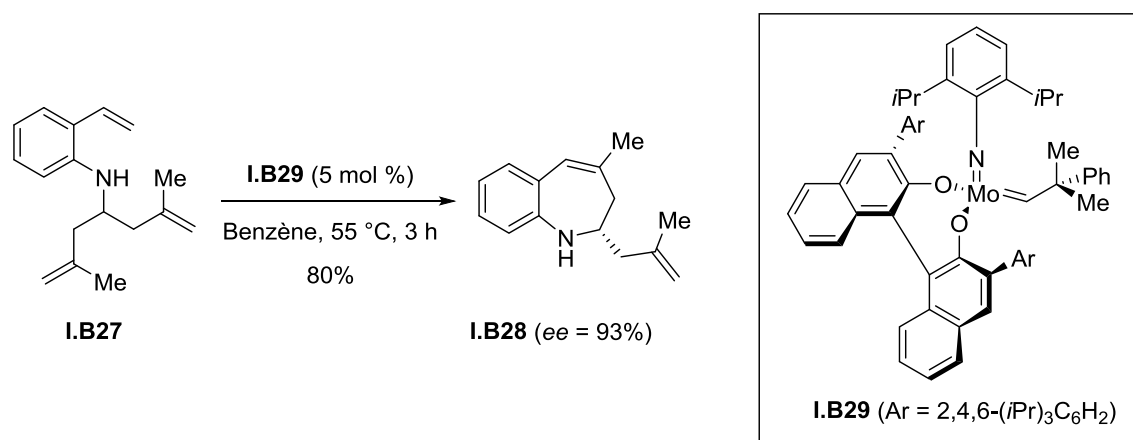
Les réactions présentées ci-dessus ne sont que quelques exemples sélectionnés de la littérature car un très grand nombre de RCM impliquant des diènes comprenant des amines protégées ont été décrites, notamment dans la synthèse de pyrrolidines, de pipéridines ou de composés aminés fonctionnalisés.<sup>34b,44</sup>

Signalons que dans le cas d'alcènes contenant une aniline, il semblerait que la désactivation de l'atome d'azote, par délocalisation du doublet non-liant dans le cycle aromatique, semble suffisante pour que la réaction de métathèse puisse avoir lieu sans protéger ce dernier au préalable. Citons par exemple la RCM du diène **I.B27** comportant une aniline secondaire en présence du catalyseur optiquement actif au molybdène **I.B29**, très encombré, qui a permis aux auteurs d'obtenir la benzoazépine **I.B28** avec un très bon rendement (80%) et une excellente énantiosélectivité ( $ee = 93\%$ ) (Schéma 21).<sup>45</sup>

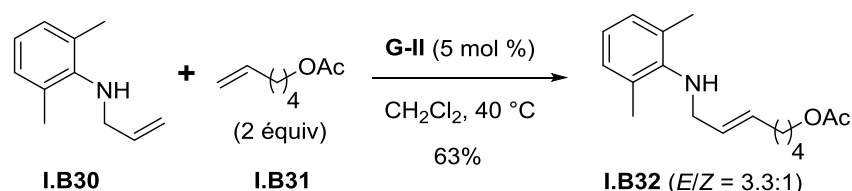
<sup>43</sup> Fustero, S.; Esteban, E.; Sanz-Cervera, J. F.; Jiménez, D.; Mojarrad, F. *Synthesis* **2006**, 4087-4091.

<sup>44</sup> Voir a) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

<sup>45</sup> Dolman, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, 5, 4899-4902.



Un exemple de CM d'une oléfine portant une aniline a été reporté par le groupe de Grubbs. L'aniline secondaire **I.B32** a en effet pu être obtenue par CM entre l'aniline allylique **I.B30** et l'oléfine **I.B31** en présence du catalyseur **G-II** avec un bon rendement et une sélectivité (*E*)/(*Z*) modeste de 3.3:1 (Schéma 22).<sup>46</sup>



### 1.3.1.3 Formation d'un sel d'ammonium ou complexation à un acide de Lewis

La protection préalable de l'amine peut poser certains problèmes tels qu'une isomérisation au cours de la métathèse,<sup>47</sup> une désactivation du catalyseur par coordination à des groupements chélatants<sup>38,48</sup> ou un allongement de la synthèse. Une alternative à la protection de l'azote consiste en la formation *in situ* ou préalable de sels d'ammoniums par l'ajout d'acide.

Dans la synthèse totale de la (-)-isooncinotine, un alcaloïde de type spermidine, le groupe de Fürstner a transformé l'amino-diène **I.B33** en son chlorure d'ammonium avant de réaliser la RCM, catalysée par l'indénylidène de ruthénium **I.B34**. L'hydrogénation de la double liaison formée après RCM a été effectuée afin d'obtenir le produit naturel avec un bon rendement de 76% sur 3 étapes (Schéma 23). A noter qu'un excès d'acide est nécessaire pour masquer les 2 fonctions aminées (amine tertiaire et amine secondaire) pour que la RCM fonctionne.<sup>49</sup>

<sup>46</sup> Toste, F. D.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. R. *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 7-10.

<sup>47</sup> a) McNaughton, B. R.; Bucholtz, K. M.; Camacho-Moure, A.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 733-736. b) Formentin, P.; Gimeno, N.; Steinke, J. H. G.; Vilar, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8235-8238.

<sup>48</sup> a) Maughon, B. R.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1997**, 30, 3459-3469. b) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, 21, 331-335.

<sup>49</sup> Scheiper, B.; Glorius, F.; Leitner, A.; Fürstner, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 11960-11965.



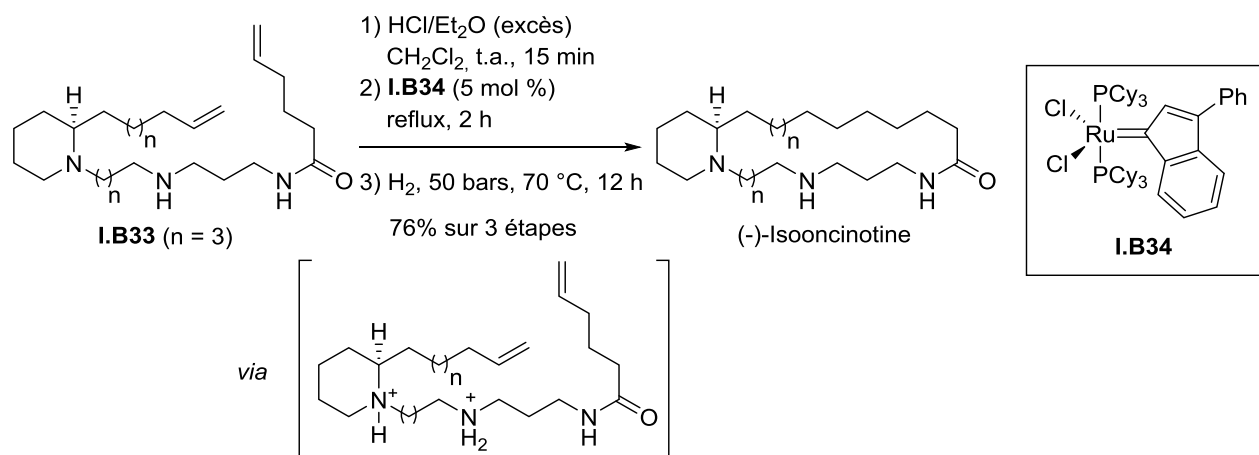


Schéma 23

De façon similaire, le diène **I.B35** comportant une amine secondaire a été converti en *spiro*-bispipéridine **I.B36** par RCM après protonation préalable de **I.B35** par *p*-TsOH (Schéma 24).<sup>50</sup>

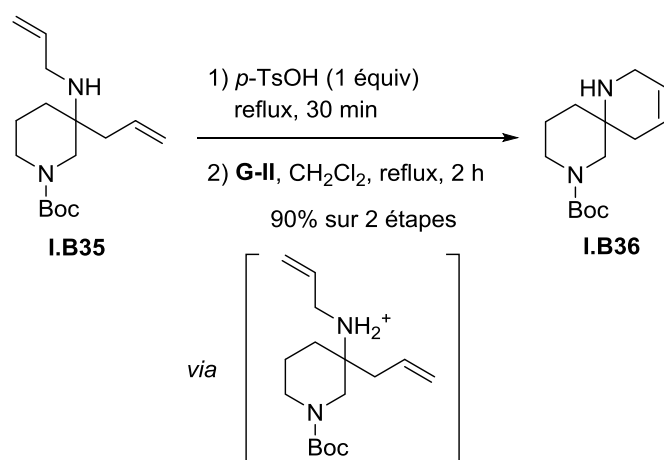


Schéma 24

L'équipe de Robinson a démontré que la formation de certains sels d'ammonium permettait d'effectuer l'homodimérisation de la but-3-èn-1-amine **I.B37** par métathèse (Tableau 3).<sup>51</sup> Lorsque la métathèse est conduite en présence de l'amine libre, aucune conversion n'est observée après 24 h (Tableau 3, entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée dans une solution de toluène saturée en HCl, l'homodimère **I.B38a** est obtenu avec un rendement modeste de 38% à cause d'une conversion incomplète de **I.B37** (Tableau 3, entrée 2). Les auteurs suggèrent que le manque de réactivité de **I.B37** est dû à une mauvaise solubilité. En revanche, lorsque les sels d'ammonium **I.B37b-d** sont formés préalablement à la métathèse, de très bons rendements de 83% à 92% en produits de métathèse **I.B38b-d** sont obtenus lorsque la réaction est

<sup>50</sup> Gracias, V.; Gasiecki, A. F.; Moore, J. D.; Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8977-8980.

<sup>51</sup> Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 779-781.

réalisée dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tableau 3, entrées 3-5). Les auteurs ont ensuite utilisé ces conditions pour réaliser la CM d'amines primaires et la RCM d'amines secondaires variées.

$X^{\ominus}.H_3N^{\oplus}-CH_2CH=CH_2$  (I.B37a-d)  $\xrightarrow[\text{conditions}]{\text{GH-II (5 mol \%)}}$   $H_3N^{\oplus}-CH_2CH=CH-CH_2NH_3^{\oplus}.2X^{\ominus}$  (I.B38a-d)

Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rendement
1	I.B37a amine libre	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 24 h	I.B38a	0%
2	I.B37a amine libre	Toluène saturé en HCl, 80 °C, 24 h	I.B38a	38%
3	I.B37b, X = OTf <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 24 h	I.B38b	83%
4	I.B37c, X = BF <sub>4</sub> <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 24 h	I.B38c	91%
5	I.B37d, X = OTs <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 24 h	I.B38d	92%

<sup>a</sup>Le sel a été formé et isolé préalablement à la métathèse.

Tableau 3

Généralement, les oléfines contenant des amines tertiaires sont de bons partenaires de métathèse pour peu qu'elles soient suffisamment encombrées et/ou désactivées électroniquement.<sup>34a</sup> Cependant, la formation du sel d'ammonium est parfois nécessaire pour que la métathèse ait lieu.

Afin d'obtenir des dérivés cycliques d'amino-acides, une RCM appliquée au diène I.B39 comportant une amine tertiaire a été envisagée.<sup>52</sup> En l'absence d'additifs, l'azépine I.B40 ne se forme pas, que ce soit en présence de G-II ou de GH-II (Tableau 4, entrées 1-2). Un traitement préalable de I.B39 par un acide de Lewis, Ti(OiPr)<sub>4</sub>, n'améliore pas non plus le rendement (Tableau 4, entrées 3-4). En revanche, l'ajout d'acide *p*-toluènesulfonique permet à la RCM d'avoir lieu et un rendement acceptable de 50% en I.B40 est obtenu mais uniquement lorsque GH-II est utilisé comme catalyseur (Tableau 4, entrées 6 vs 5). Les auteurs ont pu améliorer le rendement jusqu'à 85% en augmentant la charge catalytique à 10 mol % par ajout successif de 2 portions de 5 mol % (Tableau 4, entrées 8 vs 7).

$I.B39 \xrightarrow[CH_2Cl_2, \text{t.a.}, 22 \text{ h}]{\text{cat. Ru, Additif (1.5 \text{ \text{equiv})}}} I.B40$

Entrée	Catalyseur	Quantité	Additif	Rdt isolé
1	G-II	5 mol %	-	<5
2	GH-II	5 mol %	-	<5
3	G-II	5 mol %	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	<5
4	GH-II	5 mol %	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	<5
5	G-II	5 mol %	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O	<5
6	GH-II	5 mol %	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O	50
7	GH-II	10 mol %	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O	58
8	GH-II	2 x 5 mol %	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O	85

Tableau 4

<sup>52</sup> Nash, A.; Soheili, A.; Tambar, U. K *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4770-4773.

De façon similaire, le groupe de Jarosz a observé que la RCM du diène **I.B41** contenant une pipéridine nécessitait un temps de réaction conséquent (3 jours) et une température élevée (80 °C) avec une charge catalytique importante en **GH-II** (3 x 5 mol %) pour obtenir un rendement moyen de 44% en bicyclic **I.B42** (Schéma 25).<sup>53</sup> En revanche, un traitement préalable de la pipéridine avec de l'acide trifluoroacétique permet d'obtenir un excellent rendement de 81% en **I.B42** en présence de seulement 5 mol % de catalyseur **GH-II** et le temps de réaction est beaucoup plus court, 4 h au lieu de 3 jours.

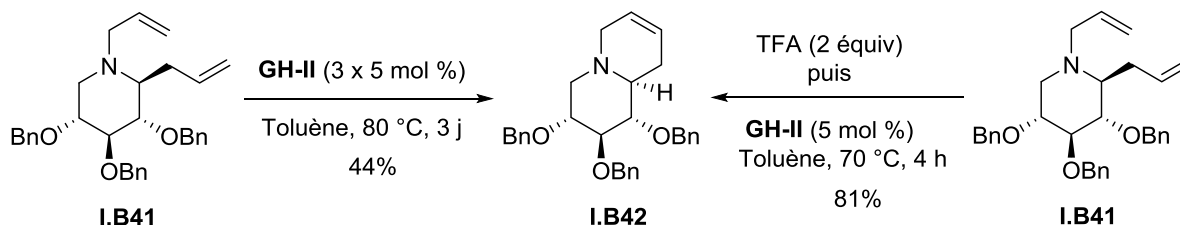


Schéma 25

Des conditions similaires ont été utilisées par Waters et Cheng dans la synthèse totale des (±)-nankakurines A et B.<sup>54</sup> Le diène **I.B43**, comprenant une amine secondaire et une amine tertiaire, a été engagé dans une RCM après traitement avec 2 équivalents d'acide *para*-toluènesulfonique. L'alcène **I.B44**, précurseur des deux produits naturels, a été obtenu avec un bon rendement de 82% (Schéma 26).

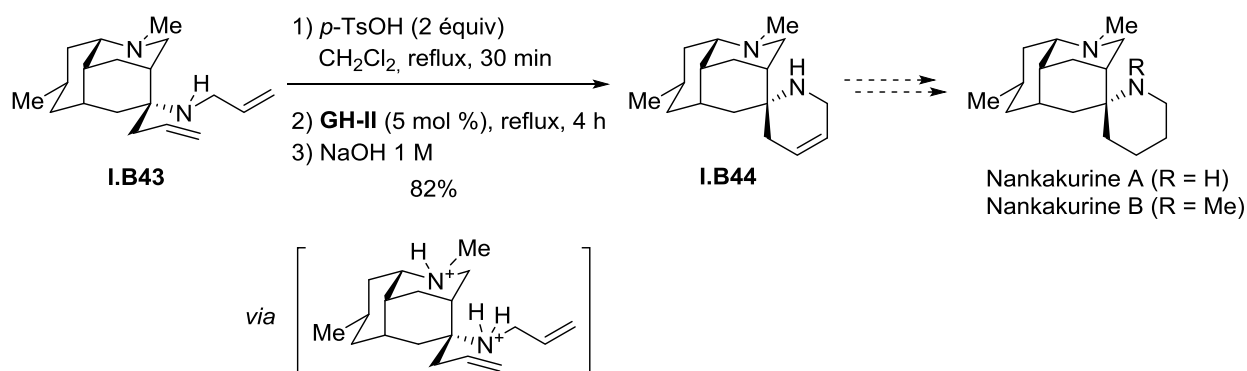


Schéma 26

Alternativement à l'utilisation d'acides de Brønsted pour masquer une amine sous la forme d'un sel d'ammonium, il est possible de désactiver une amine par complexation avec un acide de Lewis. Le groupe de Yu a décrit la synthèse de 2,5-dihydropyrroles énantiomériquement enrichis à partir de diallylaminos énantiomériquement enrichis (Schéma 27).<sup>55</sup> Sans la présence d'un acide de Lewis, les diallylaminos tertiaires **I.B45** ne fournissent pas ou peu de produits de métathèse en présence d'une large gamme de catalyseurs. En revanche, après optimisation des conditions, les auteurs ont découvert que l'ajout de 20 mol % de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  était suffisant pour obtenir une variété de 2,5-dihydropyrroles **I.B46** avec d'excellents rendements en présence de **G-II**.

<sup>53</sup> Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214-6217.

<sup>54</sup> Cheng, X.; Waters, S. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 205-207.

<sup>55</sup> Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871-874.

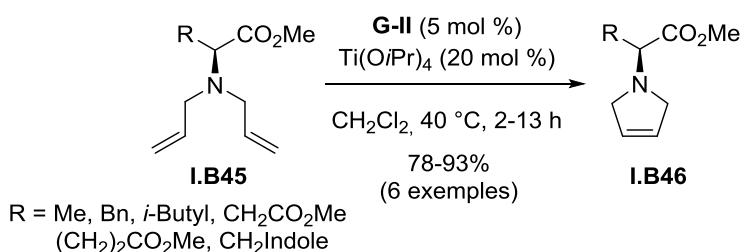


Schéma 27

Dans le cas de métathèses croisées impliquant des allylamines, Ti(OiPr)<sub>4</sub> ne s'est pas avéré l'acide de Lewis adéquat. En revanche, l'influence bénéfique d'acides de Lewis basés sur le bore a été montrée par le groupe de Grimaud<sup>56</sup> et de Grela<sup>57</sup>.

En 2005, le groupe de Grimaud et Elkaïm a étudié la CM entre la Boc-allylamine **I.B47** et l'acrylate de méthyle **I.B48** (Tableau 5).<sup>56</sup> La CM sans ajout d'acide de Lewis fonctionne mais fournit **I.B49** avec un faible rendement de 28% (Tableau 5, entrée 1). L'ajout de Ti(OiPr)<sub>4</sub> nuit à la réaction de métathèse et aucun produit n'a pu être isolé (Tableau 5, entrée 2) et l'addition de Me<sub>2</sub>AlCl n'améliore pas le rendement en **I.B49** (Tableau 5, entrée 3 vs 1). En revanche, l'ajout d'acides de Lewis issus du bore permet à la CM d'avoir lieu avec de bons rendements de 50% à 84% (Tableau 5, entrées 4-6). Les conditions ont ensuite été utilisées pour réaliser la métathèse de phthalimides allyliques avec des partenaires de métathèse variés.

<b>I.B47</b>	<b>I.B48</b>	<b>I.B49</b>
Entrée	Acide de Lewis	Rendement
1	-	28
2	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	-
3	Me <sub>2</sub> AlCl	20
4	ArO <sub>2</sub> BCl	50
5	PhBCl <sub>2</sub>	77
6	Cy <sub>2</sub> BCl	84

Tableau 5

Dans une étude similaire, Grela *et al.* ont observé la même tendance que Grimaud, Elkaïm *et al.* puisque les acides de Lewis issus du bore donnent globalement de meilleurs rendements que les autres acides de Lewis testés lors de la synthèse du pyrrole **I.B52** par une séquence CM/amination (Tableau 6, entrées 6-8 vs entrées 1-3).<sup>57</sup> Notons que de bons rendements ont également été obtenus en présence de Zn(OTf)<sub>2</sub> (Tableau 6, Entrée 4) et RuCl<sub>3</sub> (Tableau 6, entrée 5). Les auteurs ont trouvé que l'ajout d'une quantité catalytique de triphénylborate suffisait à obtenir le pyrrole souhaité **I.B52** avec un excellent rendement

<sup>56</sup> Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.

<sup>57</sup> Shafi, S.; Kedziorek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124-128.

de 93% (Tableau 6, entrées 9). Dans ce cas, l'acide de Lewis peut aussi jouer un rôle en activant l'aldéhyde intermédiaire et faciliter ainsi la réaction d'amination qui conduit au pyrrole.

Entrée	Acide de Lewis	Qté d'A.L (mol %)	Tps (min)	Rendement <sup>a</sup>
1	LiCl	100	120	5 <sup>b</sup>
2	AlCl <sub>3</sub>	100	120	5 <sup>b</sup>
3	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	100	120	20
4	Zn(OTf) <sub>2</sub>	100	60	60
5	RuCl <sub>3</sub> .nH <sub>2</sub> O	100	45	60
6	B-Chlorocathécolborane	100	90	60
7	PhBCl <sub>2</sub>	100	90	70
8	B(OPh) <sub>3</sub>	100	30	93
9	B(OPh) <sub>3</sub>	10	30	92

<sup>a</sup>Rendements isolés. <sup>b</sup>Décomposition du catalyseur.

Tableau 6

### 1.3.2 Les *N*-hétéroaryles

Un autre type de substrats problématiques en métathèse concerne les alcènes comportant des *N*-hétéroaryles, de part la basicité ou à la nucléophilie de ces derniers qui peuvent induire la dégradation ou la complexation du catalyseur. La présence de substituants sur les noyaux hétéroaryles joue un rôle important, en modulant leur basicité et/ou leur nucléophilie. C'est pourquoi des métathèses impliquant des oléfines contenant des *N*-hétéroaryles substitués par des groupements électro-attracteurs et/ou encombrants sont reportées dans la littérature. Signalons que dans la plupart des cas, ce sont des RCM qui ont été réalisées et très peu d'exemples de CM ont été décrits. De plus, dans le cas de la RCM, celle-ci n'est pas générale : les résultats sont très dépendants du substrat de départ et l'*N*-hétéroaromatique le plus souvent rencontré est la pyridine.

Une sélection d'exemples de métathèse impliquant des alcènes possédant des *N*-hétéroaryles sera présentée.<sup>58</sup> Des hypothèses seront formulées pour expliquer la faisabilité ou non de la métathèse selon la substitution de l'*N*-hétéroaryle.

#### 1.3.2.1 Exemples de RCM d'oléfines contenant un *N*-hétéroaryle

Les exemples de RCM d'oléfines contenant un *N*-hétéroaryle seront classés en fonction de la raison supposée du succès de la métathèse.

<sup>58</sup> Pour d'autres exemples, voir a) Schreiber, S. L. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8496-8502. b) Lerchner, A. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 603-607. c) William, A. D. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2623-2640. c) Fürstner, A.; Grabowski, J., Lekmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8275-8280.

- Présence d'encombrement stérique

Afin d'accéder au macrocycle de la normuscopyridine, l'équipe de Shirbhate a réalisé une RCM impliquant le diène **I.B57** (Schéma 28).<sup>59</sup> En présence de **G-I**, et après 48 h de réaction, le macrocycle souhaité **I.B58** a été isolé avec un rendement correct de 51% ainsi que le dimère **I.B59** avec un rendement de 20%. L'encombrement stérique lié à la substitution en C2 et C6 de la pyridine et à la présence des carbones tertiaires portant des groupements sulfonyles encombrants permet probablement de masquer la basicité et/ou la nucléophilie de l'atome d'azote et ainsi d'empêcher la désactivation du catalyseur.

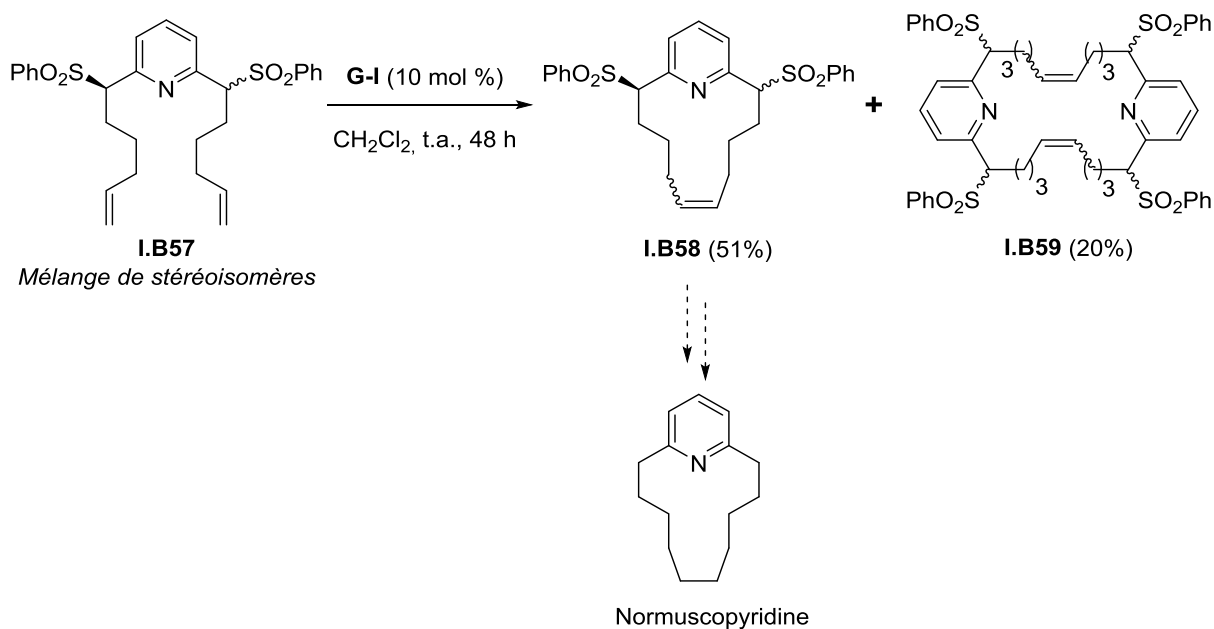


Schéma 28

Le groupe de Grimaud et Elkaïm a décrit la synthèse de la pyrimido-azépine **I.B61** par RCM du précurseur **I.B60** en présence du catalyseur de **GH-II**.<sup>60</sup> Dans ce cas, l'encombrement stérique induit par la polysubstitution de la pyrimidine diminuerait la nucléophilie des atomes d'azote et peut être invoqué pour expliquer les bons rendements obtenus en **I.B61** (Schéma 29).

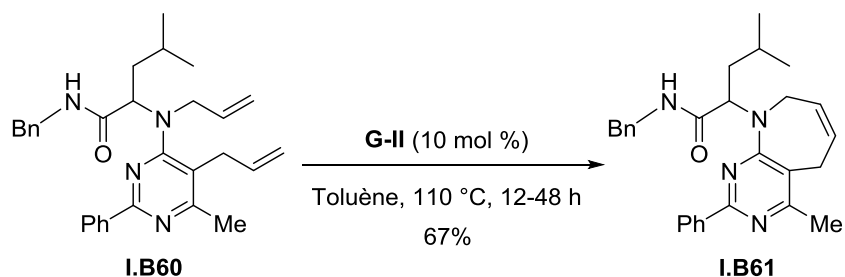


Schéma 29

- Présence de substituants électro-attracteurs sur l'*N*-hétéroaryle

<sup>59</sup> Kotha, S.; Waghule, G. T.; Shirbhate, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 984-992.

<sup>60</sup> El Kaïm, L. Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5835-5838.

Le groupe de Billing a décrit la synthèse du diazocane **I.B54a** par RCM appliquée à la pyridine **I.B53a** possédant des sulfonamides allyliques en présence du catalyseur de **G-II** avec un excellent rendement de 94% (Schéma 30).<sup>61</sup> Dans ce cas, la présence de la pyridine ne semble pas désactiver le catalyseur. Ce résultat peut probablement s'expliquer par l'encombrement stérique de la pyridine dû au groupement tosylamine en C2 ainsi que par l'effet électronique des amines sulfonylées qui appauvrissent l'hétéroaryle.

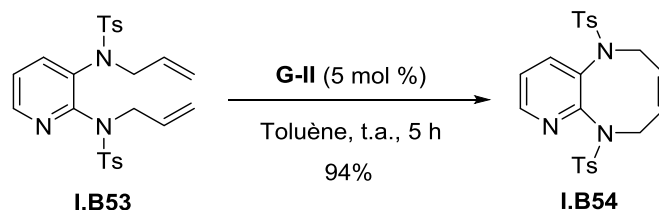


Schéma 30

Une chaîne alkoxy en position C2 d'une pyridine semble également permettre à la métathèse d'avoir lieu puisque les diènes **I.B55a-d**, comprenant un motif *bis*-pyridine, ont été cyclisés en leurs macrocycles correspondants **I.B56a-d** avec des rendements moyens à bons en présence de **G-I** (Schéma 31).<sup>62</sup>

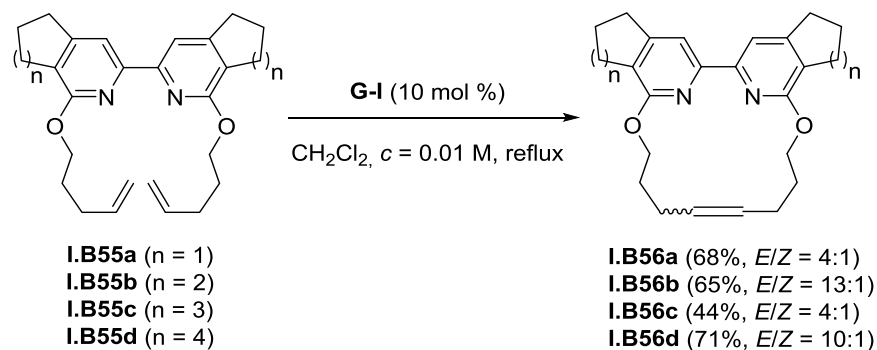


Schéma 31

Plusieurs exemples de RCM impliquant des diènes comportant des pyridines chlorées en position C2 ont été décrits. L'équipe de Van den Hoogenband a décrit la synthèse de la dihydroisoquinoline **I.B63** par RCM de la pyridine dichlorée diénique **I.B62** en présence de **G-II**.<sup>63</sup> La 1,4-benzoquinone a été utilisée comme additif afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison formée (Schéma 32).

<sup>61</sup> van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigbe, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9171-9175.

<sup>62</sup> Branowska, D.; Rykowski, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10713-10718.

<sup>63</sup> van den Hoogenband, A.; den Hartog, J. A. J.; Faber-Hilhorst, N.; Lange, J. H. M.; Terpstra, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5040-5043.

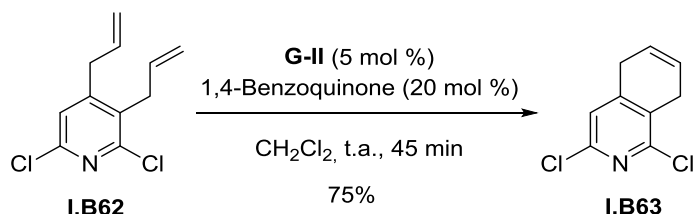


Schéma 32

Cette stratégie a ensuite été utilisée par Moss pour construire les azocines **I.B65a-g** contenant une pyridine ou d'autres *N*-hétéroaryles. Les *N*-hétéroaryles décrits par ce dernier contiennent tous un atome de chlore sans qu'aucune explication sur le choix de ce substituant ne soit fournie par l'auteur. On peut cependant supposer que les atomes de chlore désactivent la pyridine empêchant ainsi l'empoisonnement du catalyseur (Schéma 33).<sup>64</sup>

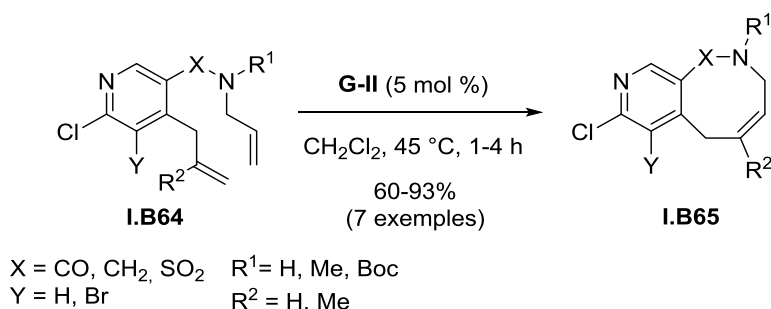


Schéma 33

Des exemples de RCM de diènes comportant des *N*-hétéroaryles autres que des pyridines tels que des isoquinolines,<sup>65a-b</sup> des imidazoles,<sup>65c-e</sup> des triazoles<sup>65f</sup> ou encore des benzopyrazines<sup>65g</sup> ont également été décrits. Citons par exemple les travaux du groupe de Robiette concernant la synthèse de macrocycles contenant des imidazoles. Grâce probablement à la présence de la chaîne alkoxy en position C2, les imidazoles **I.B71a-d** sont transformés en macrocycles **I.B72a-d** avec de très bons rendements en présence du **G-II**, malgré un temps de réaction long (Schéma 34).<sup>66</sup>

<sup>64</sup> Moss, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4254-4258.

<sup>65</sup> a) Rotzoll, S.; Görls, H.; Langer, P. *Synthesis* **2008**, 45-52. b) Luo, J.; Huo, Z.; Fu, J.; Jin, F.; Yamamoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3227-3235. c) Gracias, V.; Gasielki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3183-3186. d) Chen, Y.; Dias, H. V. R.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1379-1382. e) Ishida, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Heterocycles* **2005**, 66, 263-273. f) Halland, N.; Blum, H.; Buning, C.; Kohlmann, M.; Lindenschmidt, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 193-198. g) McCauley, J. A. *et al. ChemMedChem* **2015**, 10, 727-735.

<sup>66</sup> Van Der Berge, E.; Pospíšil, J.; Trieu-Van, T.; Collard, L.; Robiette, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6649-6655.



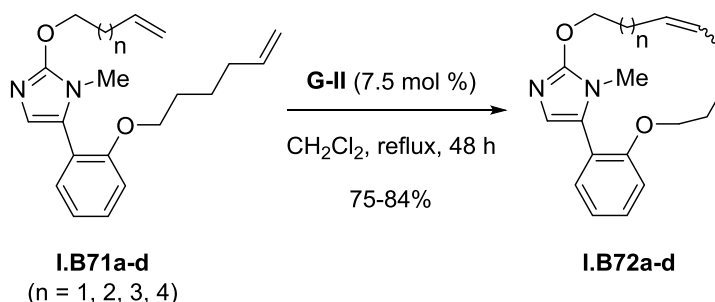


Schéma 34

- Formation d'un pyridinium

De la même manière que pour les amines, il est possible de protoner l'azote de l'*N*-hétéroaryle par un acide avant de réaliser la réaction de métathèse. C'est la méthode qui a été choisie par le groupe de Fürstner pour réaliser la synthèse de la (*R*)-(+)-muscopyridine et celle de la normuscopyridine.<sup>67</sup> Le traitement du mélange des oléfines **I.B66** et **I.B67** (dû à la voie de synthèse) par de l'acide chlorhydrique suivi de l'ajout du catalyseur **I.B34** a fourni le précurseur du produit naturel **I.B68** qui provient de **I.B66** avec un bon rendement de 57% après purification. Signalons que le sous-produit **I.B67** est converti en un polymère après concentration du milieu réactionnel (Schéma 35).

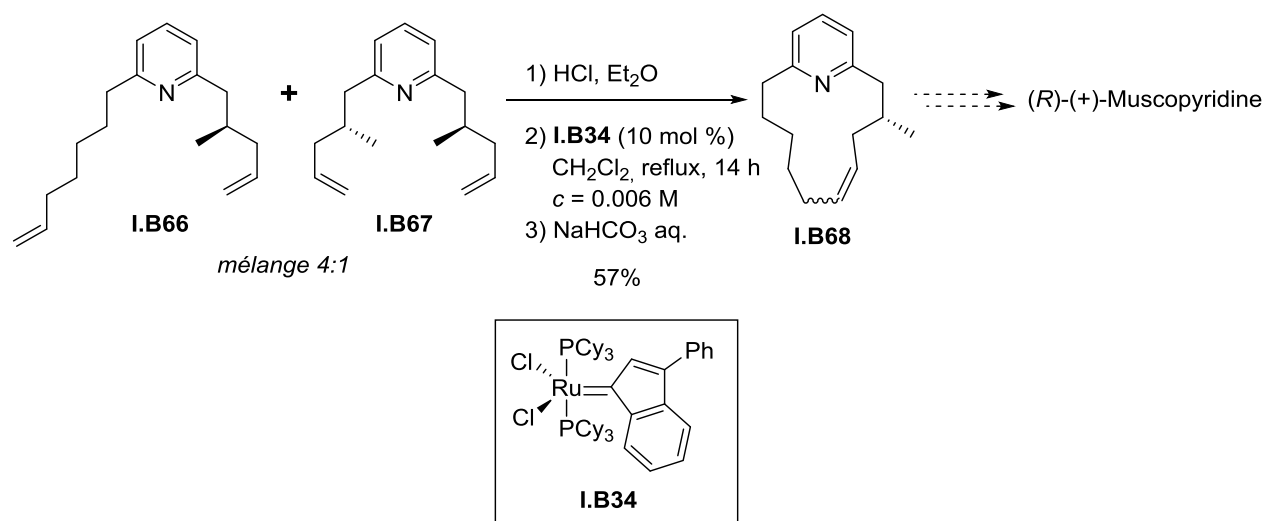


Schéma 35

Signalons que le groupe de Vaquero a également développé différentes conditions afin d'accéder à des cations polyhétéroaryles par métathèse.<sup>68</sup> Là encore, la formation préalable d'un sel de pyridinium a permis aux auteurs de réaliser la synthèse des sels de quinolizium bicycliques **I.B70** avec d'excellents rendements à partir de leurs précurseurs diéniques **I.B69** (Schéma 36).<sup>69</sup>

<sup>67</sup> Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 308-311.

<sup>68</sup> a) Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Chem. Commun.* **2006**, 2690-2692. b) Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2977-2980.

<sup>69</sup> Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, 22, 4125-4127.

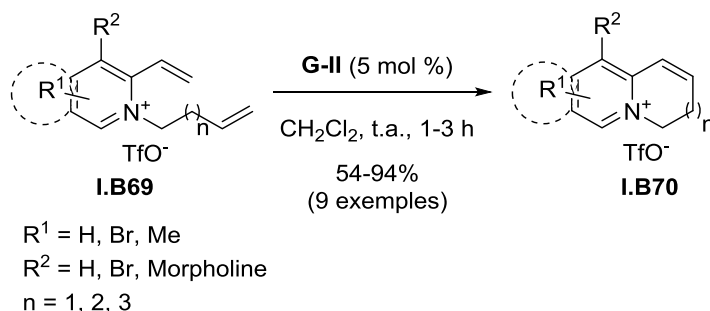
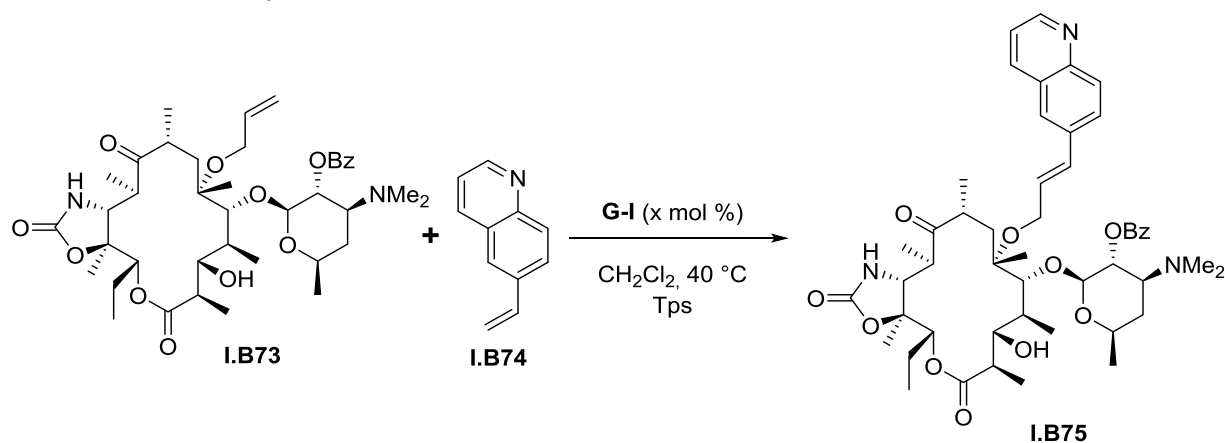


Schéma 36

### 1.3.2.2 Exemples de CM d'oléfines contenant un *N*-hétéroaryle

Les exemples de CM impliquant des oléfines contenant des *N*-hétéroaryles sont encore plus rares dans la bibliographie.<sup>70</sup> En 2004, le group de Zhang a synthétisé des dérivés de l'érythromycine par CM entre le macrocycle **I.B73**, dont une des fonctions alcools a été protégée par un groupement allyle, et la vinylquinoline **I.B74** en présence de **G-I** (Tableau 7). Le succès de la réaction requiert soit un temps de réaction très long (Tableau 7, entrée 1), soit une charge catalytique élevée en **G-I** (Tableau 7, entrée 2) ou encore un excès du précieux macrolide (Tableau 7, entrée 3).



Entrée	I.B73	I.B74	Tps (h)	G-I (mol %)	Rendement en I.B75
1	1 équiv	2 équiv	168	10	71%
2	1 équiv	2 équiv	65	25	75%
3	3 équiv	1 équiv	65	10	79%

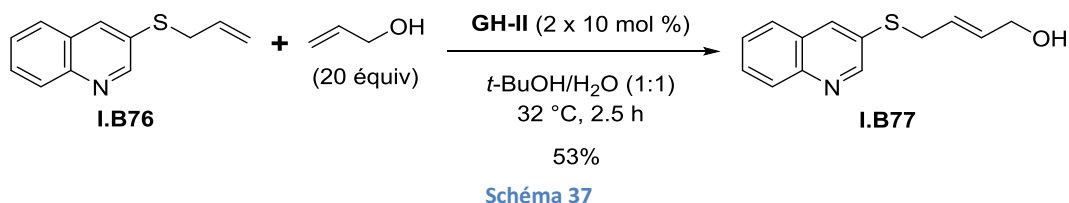
Tableau 7

L'équipe de Harding a décrit la CM de composés allyliques soufrés en milieu aqueux et notamment, la CM entre l'oléfine **I.B76** contenant une quinoline et un large excès d'alcool allylique (20 équiv) (Schéma 37).<sup>71</sup> L'ajout d'une forte charge catalytique (2 x 10 mol %) en **GH-II** est nécessaire pour obtenir un

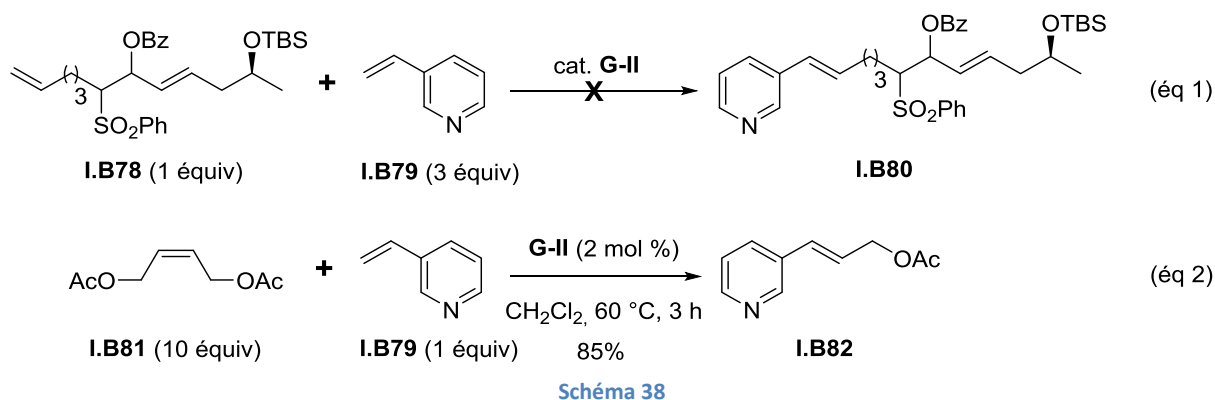
<sup>70</sup> Pour des exemples sélectionnés, voir a) Luo, G.; Dubowchik, G. M.; Macor, J. E.; Chen, L. PCT International Application WO 2012154354, November 15, 2012. b) Corte, J. R.; Fang, T.; Decicco, C. P.; Pinto, D. J. P.; Rossi, K. A.; Hu, Z.; Jeon, Y.; Quan, M. L.; Smallheer, J. M.; Wang, Y.; Yang, W. PCT International Application WO 2011100401, August 18, 2011. c) Defossa, E.; Goerlitzer, J.; Klabunde, T.; Drosou, V.; Stengelin, S.; Haschke, G.; Herling, A.; Bartoschek, S. PCT International Application WO 2007131619, November 22, 2007. d) Ksander, G. M.; Meredith, E.; Monovich, L. G.; Papillon, J.; Firooznia, F.; Hu, Q.-Y. PCT International Application WO 2007024945, March 1, 2007.

<sup>71</sup> Hunter, L.; Condie, G. C.; Harding, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5064-5067.

rendement correct en alcool allylique **I.B77** (53%). Cette forte charge catalytique et le large excès du partenaire sont probablement les raisons du succès de cette métathèse.



Un autre exemple intéressant a été décrit par le groupe de O'Neil lors de la synthèse totale de l'haminol A.<sup>72</sup> Les auteurs n'ont pas obtenu le composé **I.B80** lorsqu'ils ont fait réagir le fragment oléfinique **I.B78** avec la 3-vinyl pyridine **I.B79** (3 équiv) en présence du catalyseur **G-II** (Schéma 38, éq 1). En revanche, la CM de la 3-vinyl pyridine **I.B79** avec un large excès du *cis*-acétoxybutène **I.B81** a fourni le produit de métathèse **I.B82** avec un très bon rendement de 85% (Schéma 38, éq 2).



En se basant sur une étude par RMN, et pour expliquer leurs résultats, les auteurs proposent la formation d'un pyridylalkylidène de ruthénium intermédiaire inactif qui expliquerait la désactivation du catalyseur induite par la vinyl pyridine **I.B79**. La présence d'un large excès du partenaire oléfinique **I.B81** permettrait de limiter la production de cette espèce inactive (Schéma 39).

<sup>72</sup> Storvick, J. M.; Ankoudinova, E.; King, B. R.; Van Epps, H.; O'Neil, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5858-5861.

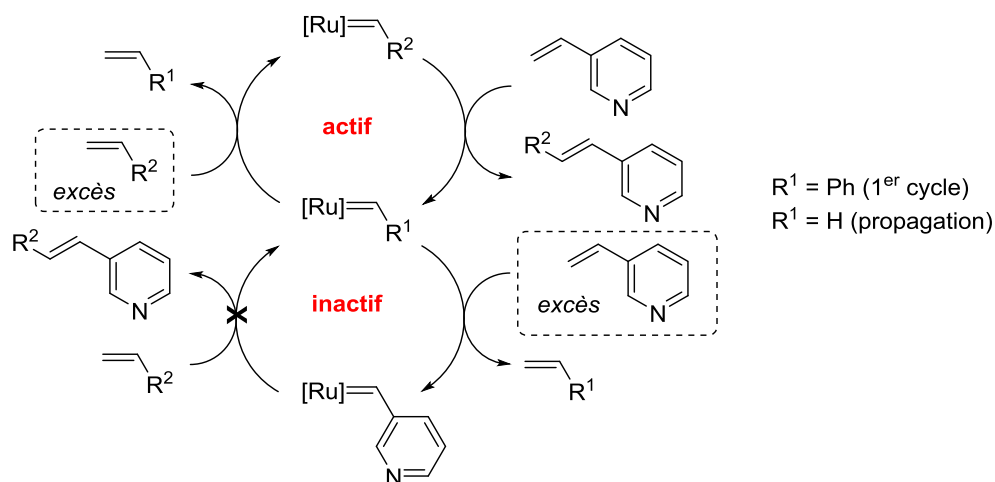


Schéma 39

L'un des rares exemples de CM d'une oléfine contenant une pyridine a été décrit par le groupe de Sarpong dans leur synthèse totale de la (±)-lyconadine A (Schéma 40).<sup>73</sup> Malgré un temps de réaction assez long, les auteurs ont pu coupler l'oléfine **I.B83** avec l'acrylate d'éthyle avec un excellent rendement de 88%. A noter que la pyridine est substituée par un groupement méthoxy et un atome de brome qui ont probablement une influence positive sur le cours de la réaction.

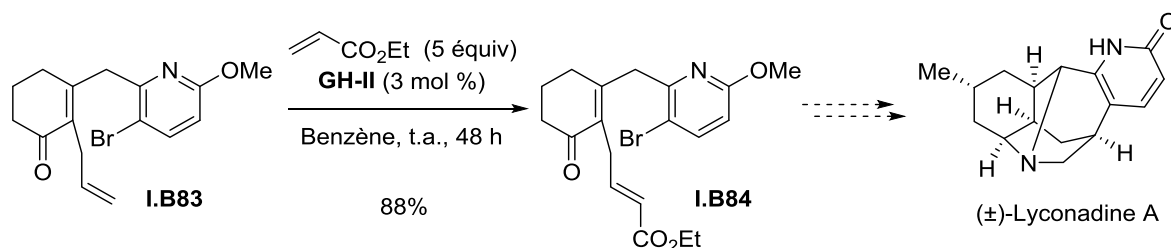


Schéma 40

### 1.3.3 Etudes mécanistiques

Malgré les problèmes rencontrés avec les oléfines portant des amines et des *N*-hétéroaryles lors des réactions de métathèse, les premières études mécanistiques permettant d'expliquer la désactivation du catalyseur n'ont été réalisées que très récemment.

Avant de présenter en détails ces études, un mécanisme de la réaction de métathèse plus détaillé que celui proposé par Chauvin et Hérisson,<sup>6</sup> a récemment été proposé par Nolan *et al.* et est présenté sur le Schéma 41.<sup>74</sup> Dans ce mécanisme, le cycle catalytique démarre par une étape d'initiation (par un mécanisme dissociatif dans le cas de **G-II**<sup>75</sup> et par un mécanisme d'inter-échange associatif pour **GH-II**)<sup>76</sup> et au cours de cette étape, le catalyseur **A1** (généralement une espèce de Ru(II) à 16 électrons) se coordine à une oléfine **I** pour former le complexe **A1'**. Ce dernier évolue vers le métallocybutane **B1** qui,

<sup>73</sup> Bisai, A.; West, S. P.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7222-7223.

<sup>74</sup> Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375.

<sup>75</sup> Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.

<sup>76</sup> Vorfalt, T.; Wannowius, K.-J.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5533-5536.

après ouverture du métallocyclobutane et dissociation de l'oléfine initialement présente sur le catalyseur **A1**, donne le complexe **C1**. Ce complexe réagit avec une oléfine **II** et le complexe **C1'** résultant conduit au métallocyclobutane **D1**. Une rétro-cycloaddition [2+2] forme le méthylidène **E1** qui, après dissociation, va donner l'oléfine **III** et donner naissance au méthylidène **F1** qui est l'espèce propageant le cycle catalytique. C'est cette espèce qui est la plus sensible et sera la plus impliquée dans la dégradation du catalyseur. Le méthylidène **F1** réagit ensuite avec une molécule d'oléfine **I** formant ainsi le complexe **F1'** qui va évoluer vers un nouveau métallocyclobutane **G1**. Une nouvelle rétro-cycloaddition [2+2] forme le complexe **C1''** qui régénère **C1'** par perte d'éthylène et incorporation d'une oléfine **II**, bouclant ainsi le cycle catalytique.

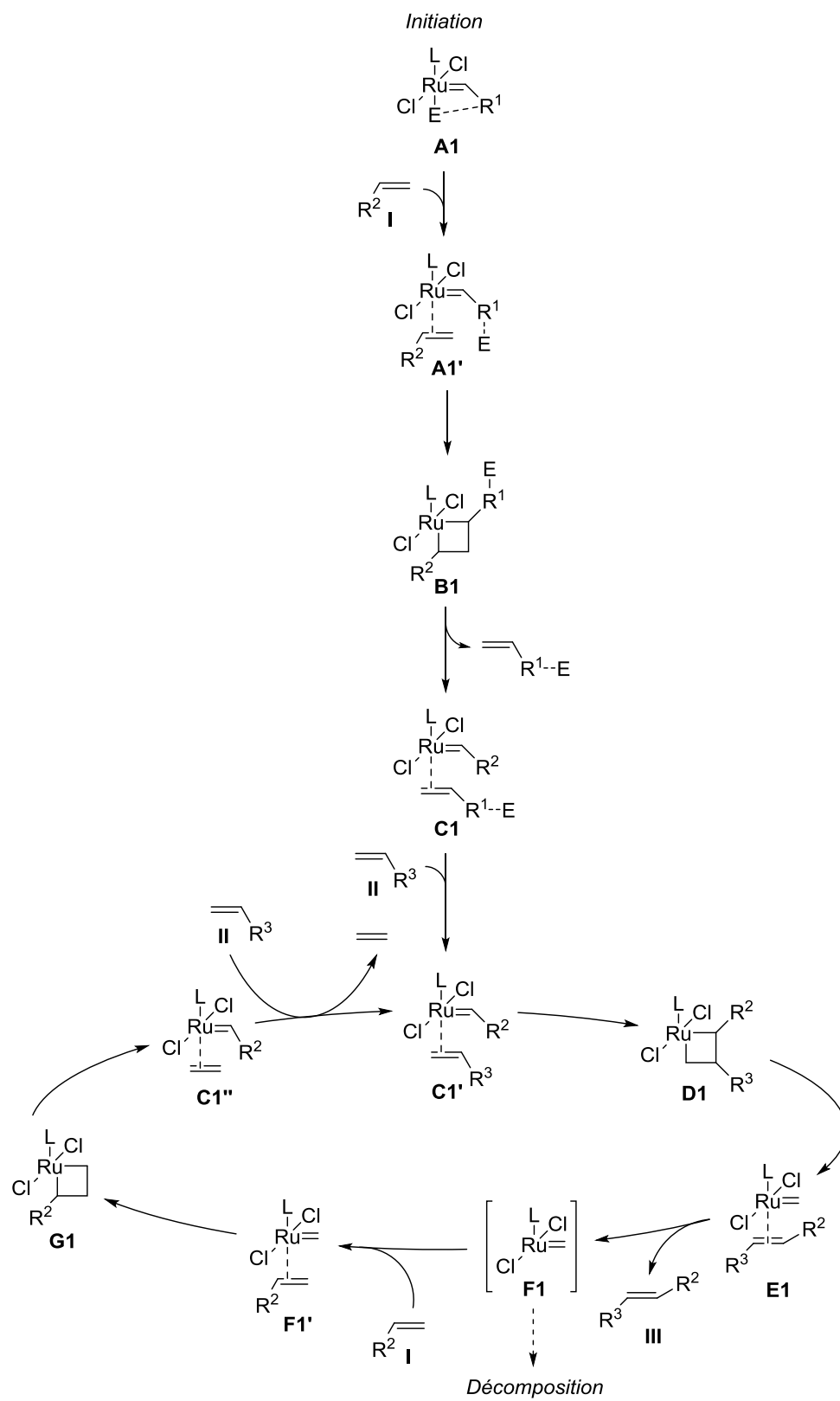


Schéma 41

1. Etude de l'impact de la *n*-butylamine sur des catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération

En 2009, le groupe de Moore a publié une étude sur l'impact de *n*-butylamine sur l'activité catalytique de plusieurs catalyseurs au ruthénium (Schéma 42).<sup>77</sup> Les auteurs ont montré que la *n*-butylamine inhibait complètement l'activité catalytique des catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération **I.B85** et **G-I** alors que les catalyseurs de Grubbs de 2<sup>nde</sup> génération **I.B86** et **G-II** conservaient leur activité.

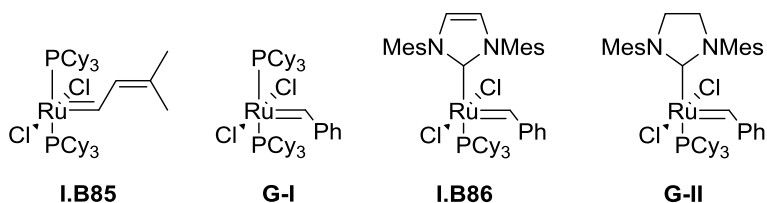


Schéma 42

La stabilité de ces complexes en présence de *n*-butylamine a été évaluée par RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>31</sup>P. Les catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération se décomposent rapidement (< 10 min) alors que les catalyseurs de Grubbs de 2<sup>nde</sup> génération forment un complexe qui reste stable au moins pendant une heure après ajout de l'amine. Dans tous les cas, le déplacement de la tricyclohexylphosphine a lieu puisque de la PCy<sub>3</sub> libre a été observée par RMN du <sup>31</sup>P. Ces observations ont conduit les auteurs à proposer un mécanisme de dégradation du catalyseur (Schéma 43). Les deux ligands PCy<sub>3</sub> présents sur les catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération seraient déplacés par la *n*-butylamine pour former le complexe **I.B87** puis un couplage bimoléculaire (proposé par Ulman *et al.* et Grubbs *et al.* dans leur étude sur la dégradation thermique du catalyseur **G-I**)<sup>78</sup> de ces complexes moins encombrés stériquement conduirait à leur dégradation (Schéma 43, éq 1). En revanche, la présence d'un ligand de type NHC dans le catalyseur de Grubbs de 2<sup>nde</sup> génération empêcherait le couplage bimoléculaire et c'est pourquoi le complexe intermédiaire **I.B88** serait stable (Schéma 43, éq 2).

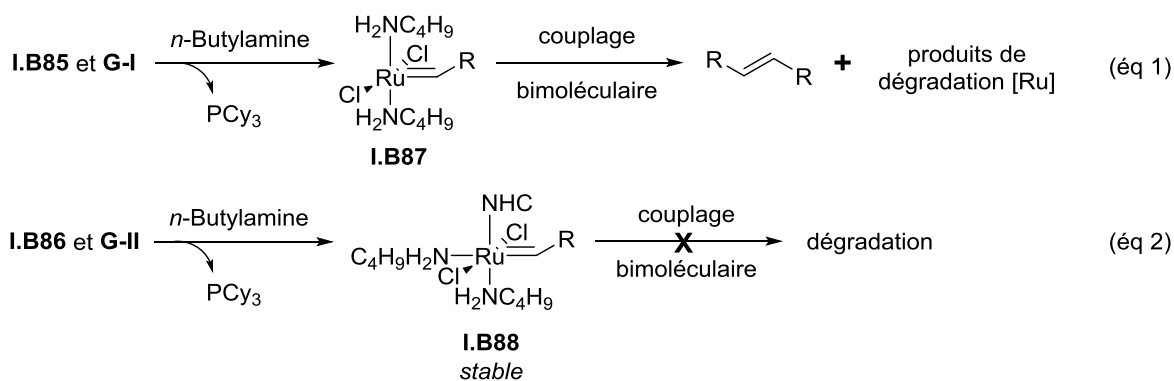


Schéma 43

<sup>77</sup> Wilson, G. O.; Porter, K. A.; Weissman, H.; White, S. R.; Sottos, N. R.; Moore, J. S. *Adv Synth. Catal.* **2009**, 351, 1817-1825.

<sup>78</sup> Ulmann, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7202-7207.

En revanche, contrairement à **G-II**, le complexe de ruthénium **I.B88** se dégrade rapidement en présence d'un diène dans le milieu réactionnel. Cette dégradation peut s'expliquer par une sensibilité accrue du méthylidène vis-à-vis de nucléophiles due à une faible protection par le ligand *n*-butylamine moins encombrée que le ligand PCy<sub>3</sub>. (Schéma 44).

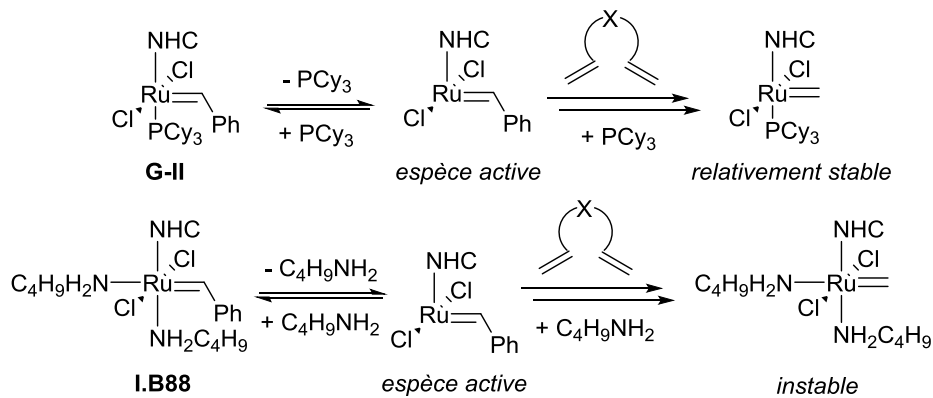


Schéma 44

#### 1.3.3.1 Impact de différentes amines sur le catalyseur **G-II**

Une étude plus approfondie que la précédente sur l'influence de la nature de l'amine sur la dégradation du catalyseur **G-II** a été réalisée par le groupe de Fogg *et al.*<sup>79</sup> Les auteurs ont étudié l'impact de quatre amines, la *n*-butylamine (**a**), la pyrrolidine (**b**), la morpholine (**c**) et le DBU (**d**), sur la stabilité des espèces clés du catalyseur qui interviennent dans le cycle catalytique, à savoir le précurseur benzylidène **I.B89**, le méthylidène **I.B90** qui est l'espèce qui propage le cycle catalytique et l'intermédiaire métallocyclobutane **I.B91** (Schéma 45).

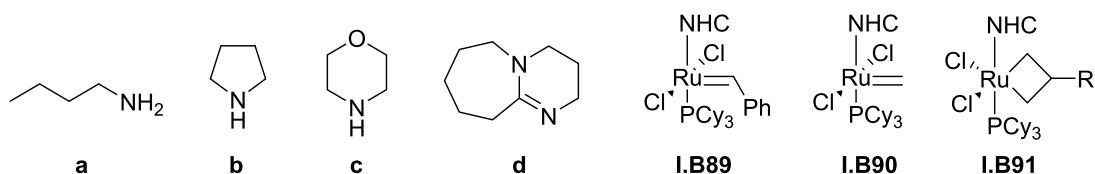


Schéma 45

- Impact des amines **a-d** sur la stabilité du benzylidène **I.B89**

Pour étudier l'influence d'une amine sur la dégradation du catalyseur **G-II**, ce dernier a été mis en présence de 10 équiv des amines **a-d** dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> à température ambiante et l'évolution des espèces a été suivie par RMN <sup>1</sup>H (Schéma 46).

<sup>79</sup> Lummiss, J. A. M.; Ireland, B. J.; Sommers, J. M.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2014**, 6, 459-463.



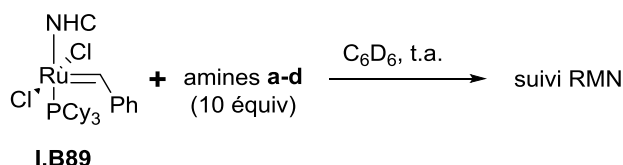


Schéma 46

La *n*-butylamine (**a**) forme rapidement un complexe **I.B92a** par échange de ligand d'une phosphine par une amine et association d'une seconde amine (Schéma 47, éq 1).<sup>77</sup> Après 3,5 h, 50% du signal du benzylidène **I.B89** a disparu et à décomposition totale de ce dernier, l'amine **I.B93**, résultant de l'attaque nucléophile de la *n*-butylamine (**a**) sur le benzylidène **I.B92a**, est le produit organique majoritaire qui a été détecté. La réaction de **G-II** avec les amines plus encombrées **b-d** est plus lente et donne lieu à la formation des complexes **I.B92b-d** qui sont stables en solution (Schéma 47, éq 2). A l'équilibre (après 24 h), ces complexes représentent 94% du complexe de départ pour la pyrrolidine (**b**), 60% pour la morpholine (**c**) et 75% pour le DBU (**d**). Même après 24 h à 60 °C en présence des amines **b-d**, 90% du signal RMN correspondant aux complexes **I.B92b-d** est encore présent.

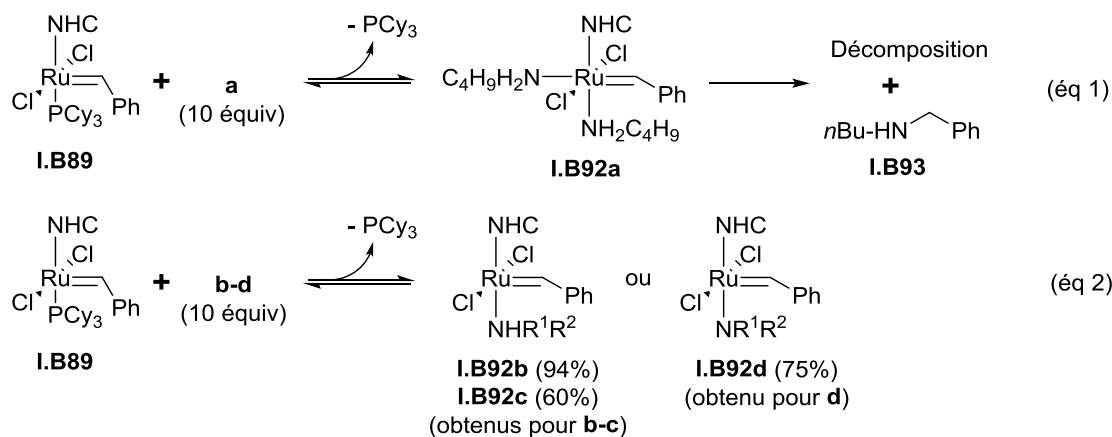


Schéma 47

La basicité et l'encombrement des amines sont les deux facteurs qui influencent leur réactivité vis-à-vis de **G-II**. En présence de la *n*-butylamine (**a**), peu encombrée, deux molécules d'amines peuvent se lier au centre métallique. La *n*-butylamine est ensuite capable d'attaquer directement le benzylidène **I.B89a** malgré l'encombrement lié au groupement phényle. En revanche, en présence d'amines secondaires (**b-c**) ou *sp*<sup>2</sup> (**d**) plus encombrées, seule une molécule d'amine se lie au centre métallique pour donner un complexe stable. Dans ce cas aucune attaque nucléophile sur le benzylidène n'est observée. A noter que le DBU (**d**) est supposé se lier au métal par l'azote *sp*<sup>2</sup> d'après les précédents complexes de métaux de transition isolés avec le DBU.<sup>80</sup>

<sup>80</sup> Exemples sélectionnés a) Hoberg, H.; Peres, Y.; Krüger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 771-773. b) Regragui, R.; Dixneuf, P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 344, C11-C14.

- Impact des amines **a-d** sur le méthylidène **I.B90**

Après avoir montré l'effet des différentes amines **a-d** sur **G-II**, le groupe de Fogg s'est intéressé à l'impact de ces amines sur le méthylidène isolé **I.B90** qui est l'espèce active permettant de réaliser le cycle catalytique (Tableau 8). Là encore, la différence de basicité et d'encombrement stérique des amines joue un rôle primordial. A température ambiante, la *n*-butylamine (**a**) ne met que 12 min pour dégrader 50% du méthylidène (Tableau 8, entrée 1) alors qu'il faut 1.5 h à la pyrrolidine (**b**) (Tableau 8, entrée 2) et 14 h à la morpholine (**c**) pour réaliser cette dégradation (Tableau 8, entrée 3). Quant au DBU (**d**), celui-ci n'a quasiment aucun impact sur le méthylidène même après 24 h (Tableau 8, entrée 4). A 60 °C, la même tendance est observée : les amines **a-c** dégradent très rapidement **I.B90** (Tableau 8, entrées 5-7) alors qu'en présence de DBU (**d**), le complexe a un temps de demi-vie quasiment identique à celui observé sans amine (Tableau 8, entrée 8 vs 9).

$$\begin{array}{c} \text{NHC} \\ | \\ \text{Ru}=\text{CH} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{PCy}_3 \end{array} + \text{amines } \mathbf{a-d} \xrightarrow[\text{température}]{\text{C}_6\text{D}_6} \text{suivi RMN}$$

(1.1 équiv)

Entrée	T (°C)	Amine	Temps de demi-vie
1	25 °C	<i>n</i> -butylamine ( <b>a</b> )	12 min
2	25 °C	pyrrolidine ( <b>b</b> )	1.5 h
3	25 °C	morpholine ( <b>c</b> )	14 h
4	25 °C	DBU ( <b>d</b> )	> 24 h
5	60°C	<i>n</i> -butylamine ( <b>a</b> )	< 5 min
6	60°C	pyrrolidine ( <b>b</b> )	< 5 min
7	60°C	morpholine ( <b>c</b> )	~20 min
8	60°C	DBU ( <b>d</b> )	127 min
9	60 °C	aucune	144 min

Tableau 8

Pour les amines **a-c**, la décomposition du méthylidène **I.B90** conduit à la formation du sel de phosphonium **I.B95** comme produit organique majoritaire identifié par RMN du brut réactionnel. Ce sel de phosphonium, déjà observé par Hong et Grubbs,<sup>81</sup> proviendrait de l'attaque nucléophile du ligand PCy<sub>3</sub> sur le méthylidène **I.B94** (Schéma 48). La dégradation rapide du méthylidène **I.B94** est sûrement due à un encombrement stérique moindre et une plus grande électrophilie comparé à ceux des benzylidènes **I.B92a-d**.

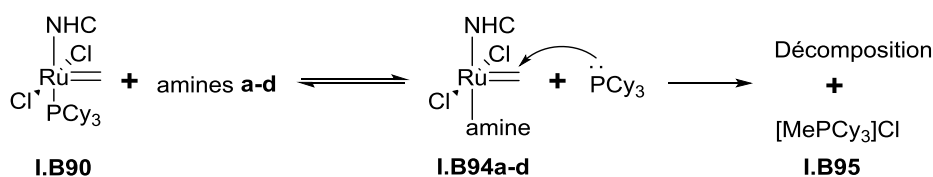


Schéma 48

<sup>81</sup> Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Soc. Chem.* **2004**, 126, 7414-7415.

- Impact des amines **a-d** sur les différentes espèces lors d'une réaction de métathèse

Les auteurs se sont intéressés à l'impact des amines **a-d** sur les espèces mises en jeu lors de la RCM du macro-diène **I.B96** (Schéma 49).

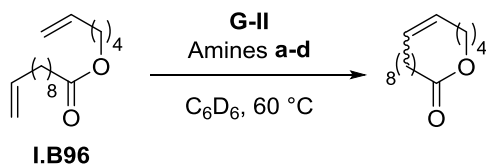


Schéma 49

Ils ont observé que la dégradation du catalyseur était bien plus rapide dans les conditions de catalyse en présence du diène **I.B96** et des amines **a-d** que dans les expériences précédentes pour lesquelles aucun alcène n'était présent. Encore une fois, dans le cas des amines **a-c**, le sel de phosphonium **I.B95** formé par attaque nucléophile de la  $\text{PCy}_3$  (libérée dans le milieu) sur le méthylidène **I.B94**<sup>82</sup> est le produit phosphoré majoritaire observé bien que dans le cas de la *n*-butylamine (**a**), celle-ci puisse également entraîner la dégradation directe de **G-II**. Dans le cas du DBU (**d**), le produit phosphoré majoritaire est la  $\text{PCy}_3$  et la dégradation se fait de manière quasi-instantanée. Etant donné la relative stabilité de **G-II** et du méthylidène **I.B95d** en présence de DBU (voir Tableau 8), les auteurs suggèrent que le DBU déprotone le  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  de l'intermédiaire métallocyclobutane (MCB), **I.B97**, par déprotonation due à la forte basicité de Brønsted du DBU, ce qui conduirait à la dégradation par  $\beta$ -H élimination (Schéma 50).

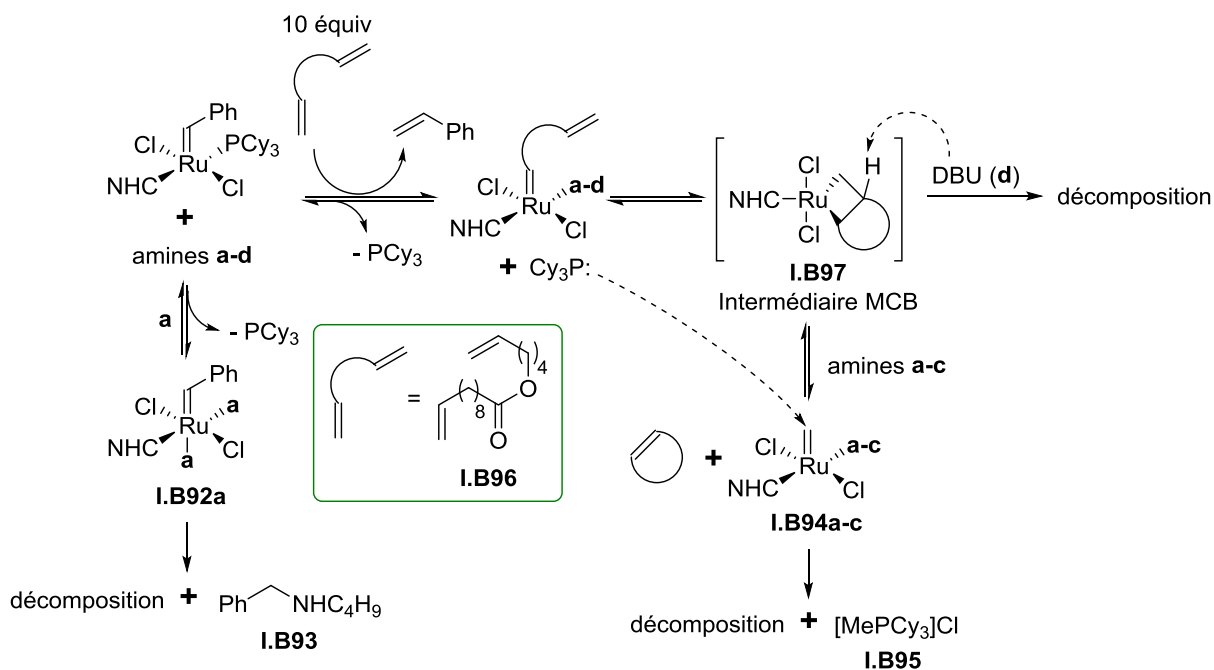


Schéma 50

<sup>82</sup> Afin de prouver ce mécanisme, les auteurs ont réalisé une étude afin d'intercepter l'intermédiaire zwitterionique qui se formerait (voir annexe A1).

### 1.3.3.2 Impact de différentes amines sur le catalyseur **GH-II**

On peut remarquer que dans le cas de **G-II**, le mécanisme de dégradation induite par la présence d'une amine fait intervenir le ligand  $\text{PCy}_3$ . Ce ligand étant absent dans le catalyseur **GH-II**, un autre mode de désactivation doit avoir lieu. C'est pourquoi plus récemment, le groupe de Fogg a publié une étude similaire très approfondie sur l'impact d'amines sur le catalyseur **GH-II**.<sup>83</sup>

- Réactivité de **GH-II** vis-à-vis de différentes amines

Les auteurs ont tout d'abord étudié la réactivité de **GH-II** en présence d'une série d'amines **a-f** (Schéma 51). Pour cela, le catalyseur **GH-II** a été mis en présence de 10 équivalents des amines **a-f** dans le  $\text{C}_6\text{D}_6$  à température ambiante et l'évolution des espèces a été suivie par RMN  $^1\text{H}$ .

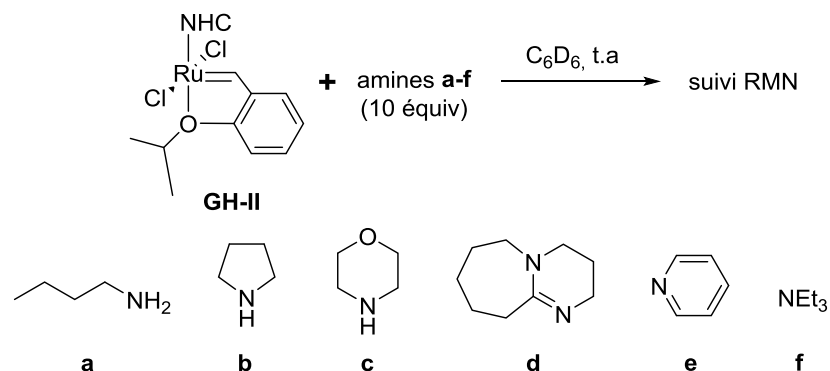


Schéma 51

La réactivité de **GH-II** vis-à-vis des amines est similaire à celle de **G-II**. Dans le cas de la butylamine (**a**), les complexes incorporant une molécule **I.B98a** et deux molécules d'amines **I.B98a'** ont été observés après 15 min à température ambiante. Après 12 h, les benzylidènes **I.B98a-a'** sont complètement dégradés en un complexe comportant 4 molécules d'amines **I.B98a''** et la butylamine **I.B93**, provenant de l'attaque nucléophile de la *n*-butylamine sur les benzylidènes **I.B98a-a'** est observée (Schéma 52, éq 1). Comme dans le cas de **G-II**, les amines secondaires **b-c** et  $\text{sp}^2$  **d-e** forment des complexes **I.B98b-e** incorporant une molécule d'amine et ces complexes sont stables, que ce soit à température ambiante ou à 60 °C (Schéma 52, éq 2). Signalons que la triéthylamine (**f**) ne réagit pas avec **GH-II** même après 24 h à 60 °C (Schéma 52, éq 3).

<sup>83</sup> Ireland, B. J.; Dobigny, B. T.; Fogg, D. E. *ACS Catal.* **2015**, 5, 4690-4698.

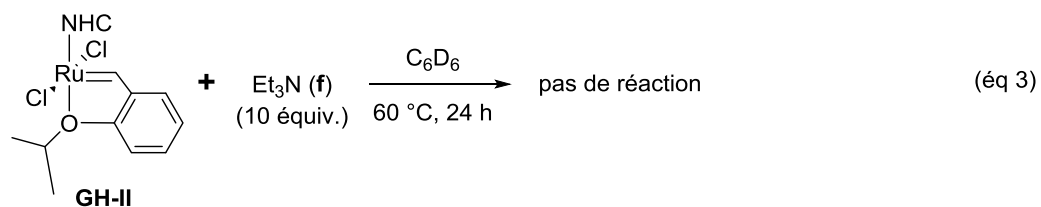
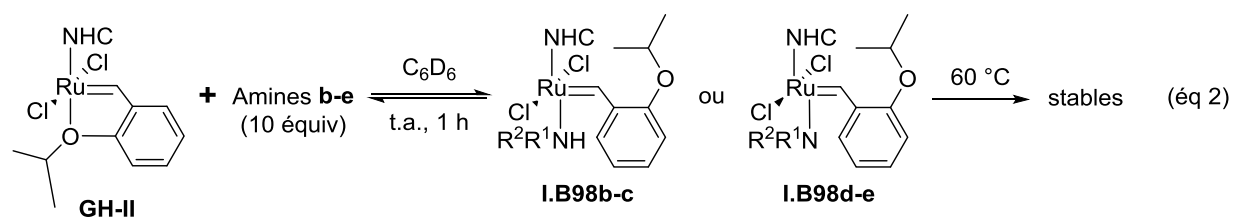
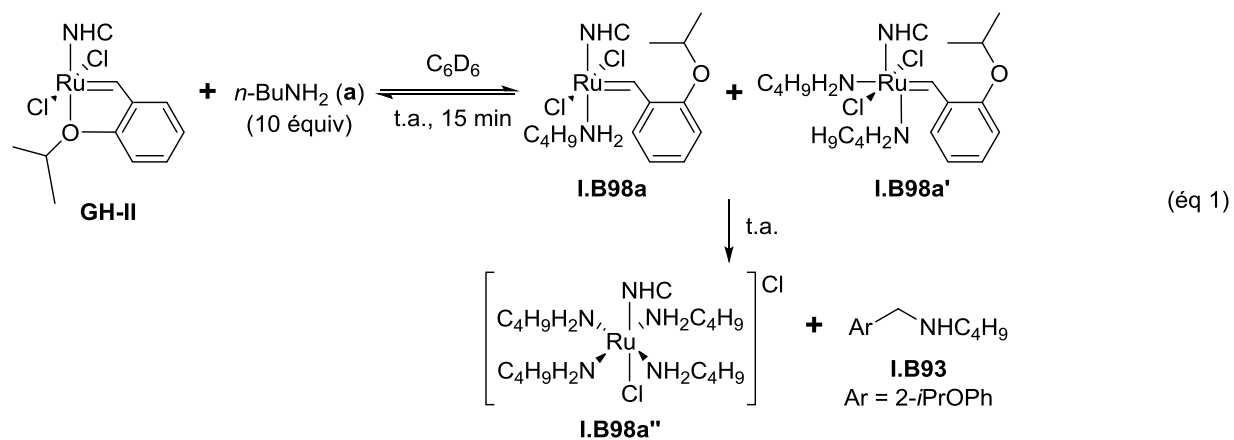


Schéma 52

- Impact des différentes amines **a-f** lors de la métathèse du styrène

Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'impact des amines **a-f** sur l'homodimérisation du styrène **I.B89** par CM. Le styrène a été chauffé à 60 °C pendant 24 h dans le benzène en présence de 1 mol % de **GH-II** et de 10 mol % des amines **a-f** (Tableau 9). Dans l'expérience de contrôle, sans amine, la conversion du styrène est de 94% (Tableau 9, entrée 1). Toutes les amines réduisent considérablement le pourcentage de CM observé et une corrélation entre la basicité de l'amine et la conversion du styrène peut être effectuée : les amines avec la plus forte basicité de Brønsted **a**, **b** et **d** conduisent à une quantité négligeable de produit de métathèse (Tableau 9, entrées 2-4). Étonnamment, la triéthylamine produit également une quantité infime de produit (5%) ce qui est surprenant, compte-tenu de l'encombrement stérique présumé autour de l'azote pour les amines tertiaires (Tableau 9, entrée 5). En revanche, la morpholine et la pyridine, qui sont moins basiques, fournissent des conversions en styrène faibles, de l'ordre de 20-40% (Tableau 9, entrées 6-7).

Entrée	Amine	pKa (acide conjugué) <sup>a</sup>	I.B100 (%)
1	Aucune	-	94%
2	<i>n</i> -butylamine ( <b>a</b> )	18.3	< 5%
3	pyrrolidine ( <b>b</b> )	19.6	< 5%
4	DBU ( <b>d</b> )	24.1	< 5%
5	Et <sub>3</sub> N ( <b>f</b> )	18.5	5%
6	morpholine ( <b>c</b> )	16.6	20%
7	pyridine ( <b>e</b> )	12.6	40%

<sup>a</sup>Valeurs de pKa reportés pour l'acide conjugué dans l'acétonitrile

Tableau 9

Afin d'étudier la décomposition du catalyseur **GH-II** en présence de trois amines délétères à la réaction de métathèse (la pyrrolidine (**b**), le DBU (**d**) et Et<sub>3</sub>N (**f**)), les auteurs ont réalisé des expériences de suivi RMN dans les conditions reportées précédemment (Tableau 10). Dans l'expérience contrôle, sans amine, 91% du signal du benzyldène de **GH-II** disparaît après 24 h à 60 °C et une petite quantité du sous-produit **I.B103** est observée (Tableau 10, entrée 1). En présence de pyrrolidine, une dégradation similaire est observée après seulement 10 h (Tableau 10, entrée 2) et la disparition du benzyldène est complète après 18 h (Tableau 10, entrée 3). La dégradation est beaucoup plus rapide en présence de DBU ou de Et<sub>3</sub>N et en seulement 30 min à 60 °C, une dégradation totale est obtenue (Tableau 10, entrée 4-5). Dans toutes ces expériences, le stilbène **I.B100**, produit de la métathèse, se forme en quantité négligeable (< 4%) et le produit organique majoritaire formé est le produit de dégradation **I.B102**.

Entrée	Amine	T (°C)	temps (h)	perte [Ru]=CHR (%)	I.B102 (%)	I.B103 (%)
1	aucune	60	24	91	-	17
2	pyrrolidine ( <b>b</b> )	60	10	90	72	-
3	pyrrolidine ( <b>b</b> )	60	18	quant.	81	-
4	DBU ( <b>d</b> )	60	0.5	quant.	88	-
5	Et <sub>3</sub> N ( <b>f</b> )	60	0.5	quant.	70	13

Tableau 10

Pour expliquer la formation des produits de dégradation **I.B102** et **I.B103**, les auteurs proposent un mécanisme de dégradation induit par la basicité des amines **b**, **d** et **f** (Schéma 53). Au cours de la réaction de métathèse, le benzylidène **I.B104** (R = Ph) et le méthylidène **I.B104'** (R = H) sont présents dans le milieu et réagissent avec le styrène pour donner les métallocyclobutanes correspondants **I.B105-105'**. Les amines **b**, **d** et **f** peuvent arracher un proton du CH<sub>2</sub> en β des métallocyclobutanes **I.B105-105'** pour conduire aux complexes alkyles anioniques **I.B106-106'**. Ces complexes se décomposent par protonation pour former les produits de dégradation **I.B102** et **I.B103**.

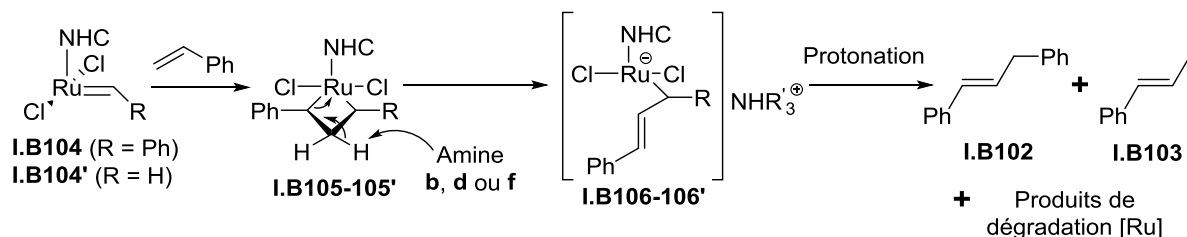


Schéma 53

### 1.3.3.3 Bilan

Les études mécanistiques réalisées par les groupes de Moore et de Fogg montrent clairement les effets délétères des amines sur les catalyseurs de **G-II** et **GH-II** ainsi que l'influence de leur structure et de leur basicité. Les conclusions de ces études sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 11).

	<b>G-II</b>	<b>GH-II</b>
Amines 1 <sup>aires</sup>	Dégradation majoritaire par attaque nucléophile sur le benzyldène ou méthylidène : formation de $\text{Ph}-\text{CH}(\text{NHR})$	Dégradation majoritaire par attaque nucléophile sur le benzyldène ou méthylidène : formation de $\text{Ph}-\text{CH}(\text{NHR})$
Amines 2 <sup>aires</sup>	Dégradation du méthylidène par attaque nucléophile de la $\text{PCy}_3$ libérée dans le milieu: formation de $[\text{MePCy}_3]\text{Cl}$	Déprotonation du métallocyclobutane
Amines $\text{sp}^2$	Attaque nucléophile et/ou déprotonation du métallocyclobutane	Déprotonation du métallocyclobutane

Tableau 11

Les rares exemples de succès de métathèse d'oléfines contenant des *N*-hétéroaryles peuvent donc être probablement expliqués par la baisse de la basicité de Brønsted de l'azote dû à la présence de certains substituants comme des atomes de chlore dans le cas de l'exemple de Moss (Schéma 54, éq 1) ou un groupement méthoxy et un atome de brome dans le cas de la synthèse totale la ( $\pm$ )-lyconadine A par l'équipe de Sarpong à partir de la pyridine **I.B83** (Schéma 54, éq 2).

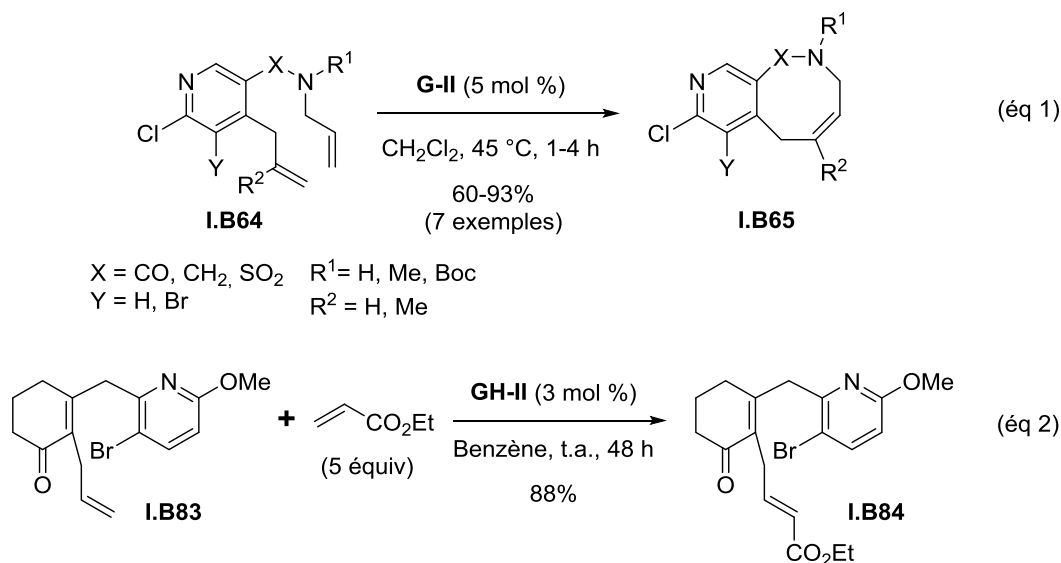


Schéma 54



## 2 Objectif et résultats

### 2.1 Objectif

Etant donné le peu d'exemples de métathèse croisée d'oléfines possédant un *N*-hétéroaryle reporté dans la bibliographie, nous nous sommes intéressés à la réactivité des composés de type **I.G1** en CM afin d'obtenir une oléfine de type **I.G2**. Afin de permettre la métathèse, notre approche se base sur l'abaissement de la basicité de Lewis et/ou de Brønsted des *N*-hétéroaryles par l'ajout d'un substituant approprié sur le cycle hétéroaryle (Schéma 55). En effet, nous avons vu lors de notre étude bibliographique que la basicité de Brønsted était responsable de la dégradation du catalyseur par déprotonation de l'intermédiaire métallocyclobutane formé lors du cycle catalytique dans le cas du catalyseur de **GH-II**. De plus, plusieurs exemples de métathèse d'oléfines possédant des hétérocycles substitués par un hétéroatome ou un halogène (en particulier dans le cas de pyridines) qui fonctionnent ont été décrits prouvant qu'un substituant approprié peut permettre à la métathèse d'avoir lieu.

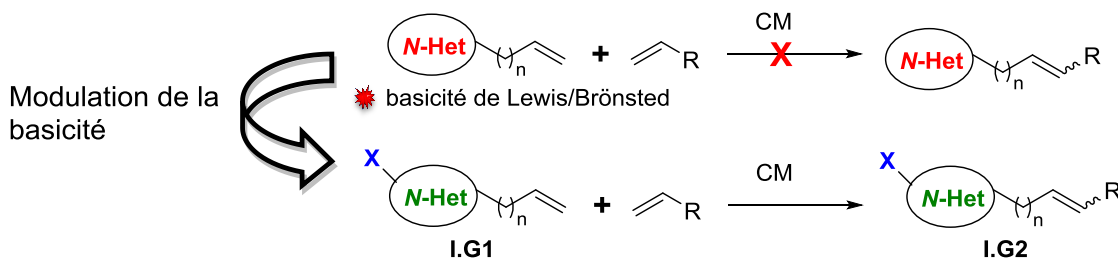


Schéma 55

### 2.2 Synthèse des substrats

#### 2.2.1 Synthèse des alcools homoallyliques substitués par un *N*-hétéroaryle

La synthèse de la plupart des alcools homoallyliques substitués par un *N*-hétéroaryle de type **I.G3** a été envisagée par allylation des aldéhydes de type **I.G4**. Certains de ces aldéhydes sont commerciaux, les autres devraient pouvoir être préparés à partir des halogénures ou des *N*-hétéroaryles correspondants **I.G5** par une séquence de métallation/formylation. Dans le cas de certains *N*-hétéroaryles chlorés non commerciaux, une séquence de métallation/chloration à partir d'hétéroaryles commerciaux **I.G5'** permettrait d'obtenir ces composés (Schéma 56).

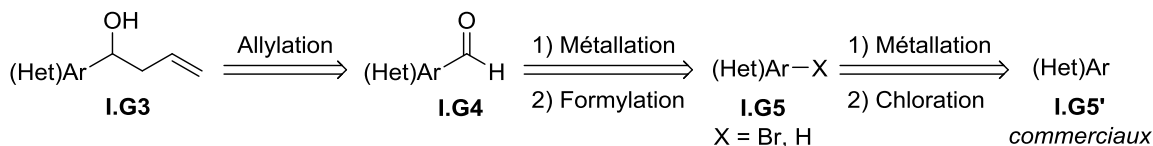


Schéma 56

### 2.2.1.1 Synthèse des alcools homoallyliques substitués par des pyridines 2,3-disubstituées

Les alcools homoallyliques **I.3-4a** ont été obtenus avec de bons rendements par addition du chlorure d'allylmagnésium sur les aldéhydes commerciaux **I.1-2** (Schéma 57).

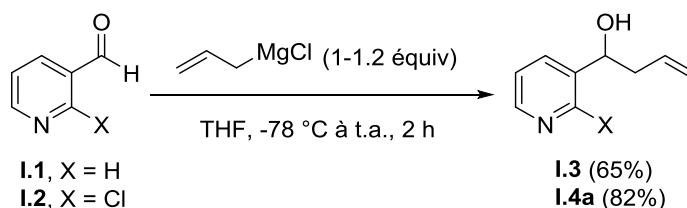
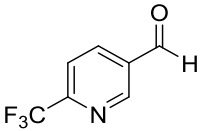
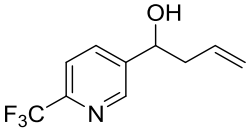
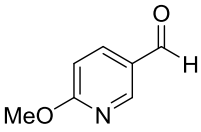
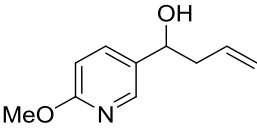
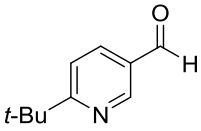
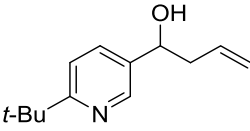


Schéma 57

### 2.2.1.2 Synthèse des alcools homoallyliques substitués par des pyridines 2,5-disubstituées

Les alcools homoallyliques **I.17-22** substitués par une pyridine portant une variété de substituants en C2 ont été synthétisés en deux étapes par formylation des halogénures **I.5-10** commerciaux (traitement au *n*-BuLi puis HCO<sub>2</sub>Me) puis allylation des aldéhydes **I.11-16** résultants (Tableau 12). Les oléfines **I.17-22** ont été obtenues avec des rendements variant de 15% à 72% pour les 2 étapes, les rendements faibles étant principalement dus à l'étape de métallation qui conduit à d'importantes pertes de masse, cette réaction n'étant pas toujours très reproductible.

Entrée	Aldéhyde	Oléfine	Rendement à partir de I.5-10
1	 <b>I.11<sup>a</sup></b>	 <b>I.17</b>	72% <sup>b</sup>
2	 <b>I.12</b>	 <b>I.18</b>	39%
3	 <b>I.13</b>	 <b>I.19</b>	15%

4	 <b>I.14</b>	 <b>I.20</b>	25%
5	 <b>I.15</b>	 <b>I.21</b>	23%
6	 <b>I.16<sup>c</sup></b>	 <b>I.22</b>	65%

<sup>a</sup>I.11 est disponible commercialement. <sup>b</sup>Rendement pour l'étape d'allylation uniquement. <sup>c</sup>Voir partie expérimentale pour la préparation du précurseur bromé.

Tableau 12

L'acétate homoallylique **I.27**, substitué par une pyridine comportant un groupement triflate en position C2, a été synthétisé, son analogue possédant l'alcool libre correspondant n'étant pas accessible pour des raisons de synthèse.

La synthèse de **I.27** débute par la protection de la 2-pyridone commerciale **I.23** en éther de TBS (TBSOTf, Et<sub>3</sub>N) qui fournit la pyridine **I.24** avec un rendement quantitatif (Schéma 58). La métallation par échange halogène/métal au *n*-BuLi puis formylation en présence de formate de méthyle suivie de l'allylation de l'aldéhyde obtenu a permis d'accéder à l'alcool **I.25** qui n'a pas été isolé mais traité *in situ* par l'anhydride acétique. Dans ces conditions, le di-acétate **I.26** a été obtenu avec un rendement modeste de 24% sur 3 étapes. On peut supposer que c'est l'acide acétique, présent dans le milieu, qui est à l'origine de la coupure de l'éther silylé. Une coupure sélective de l'acétate porté par la pyridine à l'aide d'acide chlorhydrique<sup>84</sup> suivie d'une triflation par l'anhydride triflique a permis d'isoler le triflate souhaité **I.27** avec un faible rendement de 17% sur les 2 étapes.

<sup>84</sup> Struck, R. F.; Blatter, H. M.; Tiwari, A. PCT International Application WO 2000043009, January 21, 2000.

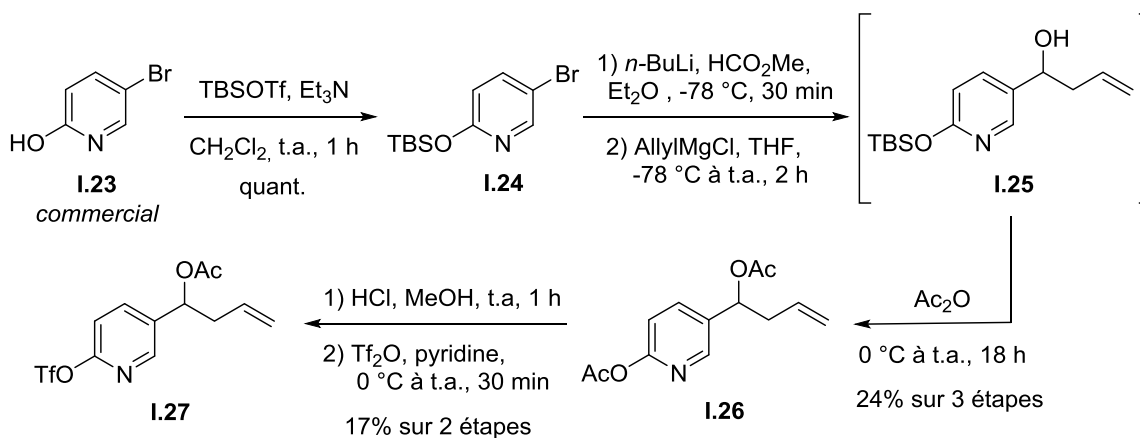


Schéma 58

### 2.2.1.3 Synthèse des alcools homoallyliques substitués par divers *N*-hétéroaryles

Lorsque l'aldéhyde commercial **1.28** a été traité par du chlorure d'allylmagnésium, la pyrimidine **1.29** souhaitée n'a pas été isolée (Schéma 59, éq 1). Seul un mélange complexe de produits a été obtenu, dû à l'attaque nucléophile du réactif de Grignard sur les carbones portant les deux atomes de chlore qui sont très électrophiles. En revanche, des conditions d'allylation de type Barbier (bromure d'allyle, indium et iodure de sodium)<sup>85</sup> ont permis d'obtenir la pyrimidine **1.29** avec un bon rendement de 79% (Schéma 59, éq 2).

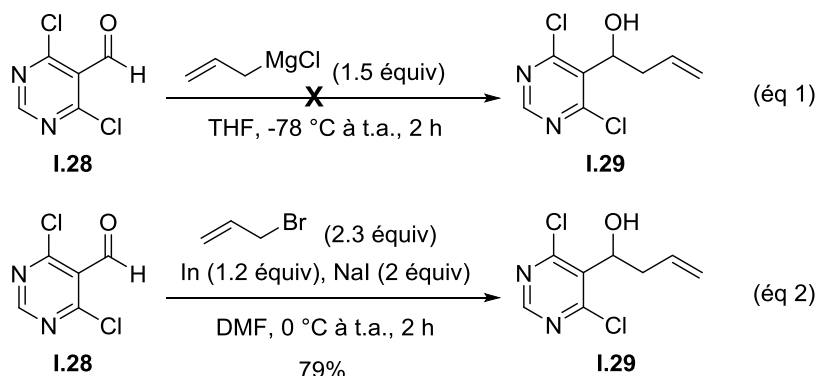


Schéma 59

L'aldéhyde **1.31** a été synthétisé à partir de la pyrimidine iodée **1.30** par échange halogène/métal au *n*-BuLi suivi d'une formylation de l'organolithien intermédiaire par le formate de méthyle. L'aldéhyde **1.31** n'a pas été isolé et le brut réactionnel a été directement traité dans les conditions de Barbier (bromure d'allyle, indium et iodure de sodium) pour fournir, après purification, la pyrimidine **1.32** avec un rendement modeste de 22% sur les 3 étapes (Schéma 60).

<sup>85</sup> Satoru, O.; Atsushi, T.; Masahiro, I.; Yoshihiro, S.; Chikahiro, N; Takashi, S. PCT International Application WO 2008035629, March 27, 2008.

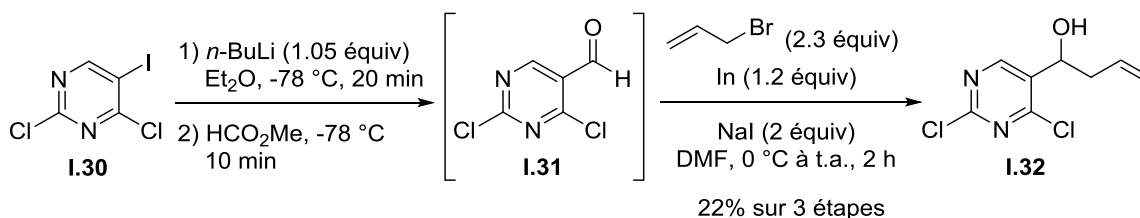


Schéma 60

De manière similaire, l'isoquinoline **I.35** a été synthétisée par la même séquence réactionnelle que celle utilisée pour la pyrimidine **I.32**. En partant de la 7-bromo-2-chloroisoquinoline commerciale **I.33**, le composé **I.35** a été isolé avec un rendement global modeste de 21% (Schéma 61).

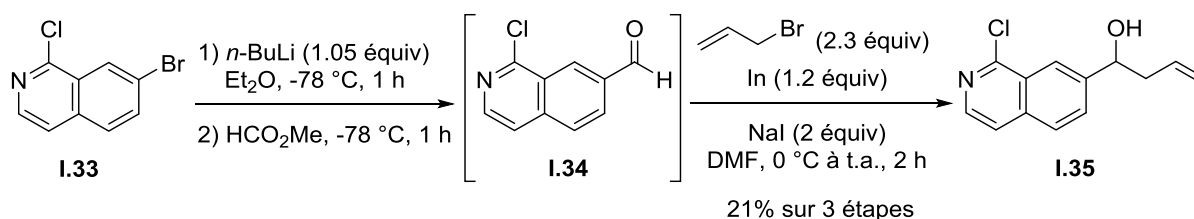
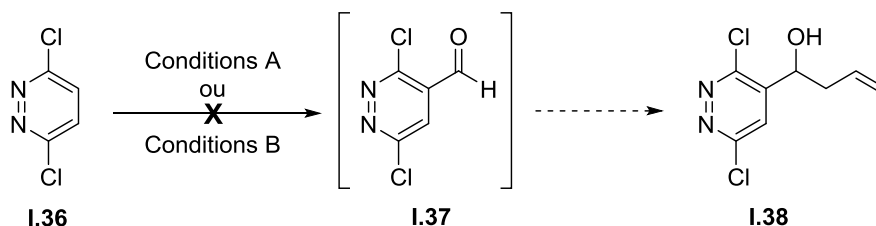


Schéma 61

Afin de synthétiser la pyridazine **I.38**, la formylation de la 3,6-dichloropyridazine commerciale **I.36** a été envisagée mais la formation de l'aldéhyde **I.37** n'a pas été observée que ce soit en utilisant les conditions A décrites par Knochel et Wunderlich<sup>86</sup> [(tmp)<sub>2</sub>Zn.2MgCl.2LiCl, HCO<sub>2</sub>Me] ou en utilisant les conditions B décrites par Quéguiner *et al.* [*n*-BuLi, tétraméthylpipéridine (TMPH), HCO<sub>2</sub>Me]<sup>87</sup> et seule la dégradation de **I.36** a été observée (Schéma 62).



Conditions A : 1) (tmp)<sub>2</sub>Zn.2MgCl.2LiCl (1.2 équiv), THF, -78 °C  
 2) HCO<sub>2</sub>Me (2 équiv) - 78 °C  
 Conditions B : 1) *n*-BuLi (1.05 équiv), TMPH (1.5 équiv), THF, -78 °C  
 2) HCO<sub>2</sub>Me (2 équiv), -78 °C

Schéma 62

Une séquence réactionnelle similaire a été appliquée à la synthèse d'alcools homoallyliques substitués par des *N*-hétéroaryles à 5 chaînons. La synthèse de l'oléfine **I.41** possédant un *N*-méthylimidazole démarre par la chloration du *N*-méthylimidazole commercial **I.39** par l'action du *n*-BuLi et en utilisant CCl<sub>4</sub> comme agent de chloration (Schéma 63). Cette étape donne un faible rendement de 23% à cause de

<sup>86</sup> Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2008**, 6387-6389.

<sup>87</sup> Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1377-1381.

la formation de nombreux sous-produits et de la difficulté de purification. Afin d'améliorer le rendement, il pourrait être avantageux de remplacer  $\text{CCl}_4$  par l'héxachloroéthane. Le chloroimidazole **I.40** a été engagé dans la séquence de lithiation/formylation suivie directement d'une allylation de l'aldéhyde. L'imidazole souhaité **I.41** a été isolé avec un modeste rendement de 25% sur les 3 étapes. A noter que l'atome de carbone d'un imidazole, portant l'atome de chlore, est moins électrophile que son homologue à 6 chaînons, la pyrimidine, et il est donc possible de réaliser son allylation par un réactif de Grignard.

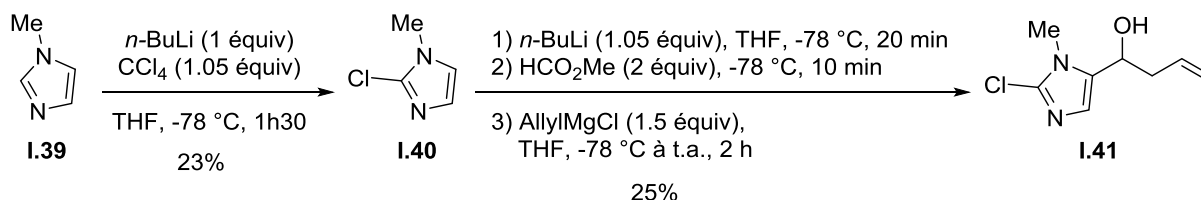


Schéma 63

La même séquence réactionnelle que précédemment a été utilisée pour la synthèse de l'alcool homoallylique **I.44** substitué par un *N*-phénylimidazole qui a été isolé avec un rendement global modeste de 17% (Schéma 64).

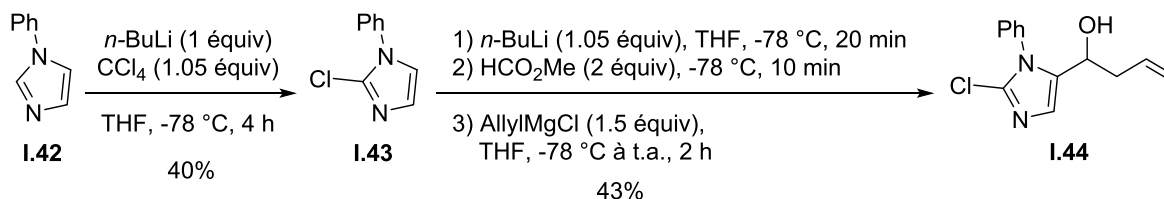


Schéma 64

Quant au pyrazole **I.45**, il pourrait provenir d'une séquence lithiation/formylation/allylation appliquée au bromopyrazole **I.46**. Ce dernier pourrait être synthétisé par bromation suivie d'une réaction de Sandmeyer appliquée à l'aminopyrazole **I.47** qui lui-même proviendrait de la réaction de la méthylhydrazine avec le 2-chloroacrylonitrile (Schéma 65).

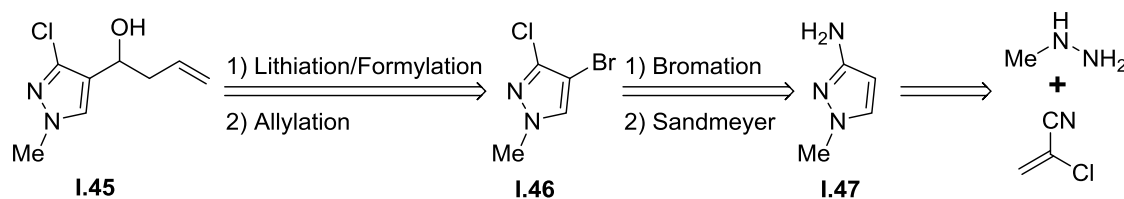


Schéma 65

La synthèse de l'aminopyrazole **I.47** à partir de la méthylhydrazine et du 2-chloroacrylonitrile a été réalisée sous irradiation micro-ondes dans l'éthanol<sup>88</sup> et le produit **I.47** a été isolé sous sa forme de chlorhydrate avec un rendement quantitatif (Schéma 66). Une bromation par le dibrome a fourni le

<sup>88</sup> Bagley, M. C.; Baashen, M.; Paddock, V. L.; Kipling, D.; Davis, T. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8429-8438.

bromopyrazole **1.48** avec un bon rendement de 69%. En revanche, nous n'avons pas réussi à obtenir la conversion de **1.48** en **1.46** lors de la réaction de Sandmeyer<sup>89</sup> et ceci malgré plusieurs essais.

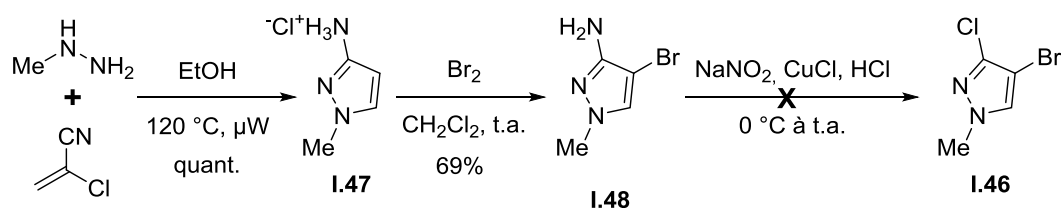


Schéma 66

Afin de contourner cette difficulté, la pyrrazolone **1.49** devenue commercialement disponible a été engagée dans une réaction de Vilsmeier-Haack<sup>90</sup> en présence de POCl<sub>3</sub> et de DMF pour obtenir directement le chloroaldéhyde **1.50** avec un bon rendement de 61%. Une simple allylation par le chlorure d'allylmagnésium a ensuite permis d'isoler le pyrazole souhaité **1.45** avec un bon rendement de 79% (Schéma 67).

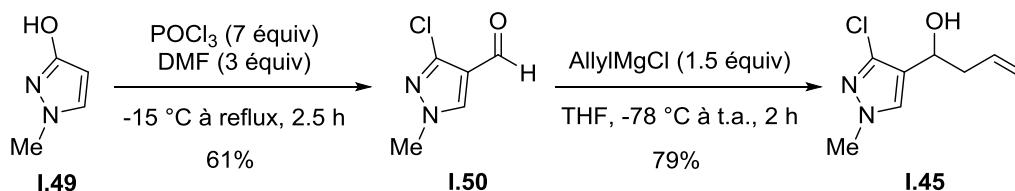


Schéma 67

## 2.2.2 Synthèse des alcools allyliques substitués par une pyridine

Les alcools allyliques **1.51-52** substitués par une pyridine ont été synthétisés par addition du bromure de vinylmagnésium sur les aldéhydes commerciaux **1.2-2'** avec de bons rendements (Schéma 68).

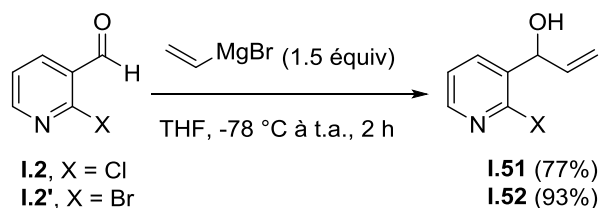


Schéma 68

Plusieurs voies d'accès à la pyridine allylique **1.54** ont été étudiées à partir de la chloropyridine **1.53** (Schéma 69). Le couplage de Stille entre **1.53** et le tributylallyle d'étain en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> n'a donné aucune conversion et seule une débromation partielle de ce composé a été observée (Schéma 69, éq 1). Un couplage de Stille sous irradiations micro-ondes a bien fourni le produit de couplage **1.54** mais

<sup>89</sup> Mulvihill, M. J.; Steinig, A. G.; Crew, A. P.; Jin, M.; Kleinberg, A.; Li, A.-H.; Wang, J. US PATENT US2011281888, November 17, 2011.

<sup>90</sup> Becher, J.; Jørgensen, P. L.; Pluta, K.; Krake, N. J.; Fält-Hansen, B. J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 2127-2134.

celui-ci s'isomérise en **I.54'** et de manière non reproductible (Schéma 69, éq 2).<sup>91</sup> Un couplage entre **I.53** et un réactif de Grignard formé en utilisant la méthode développée par Knochel (formation de « Turbo Grignards »)<sup>92</sup> a permis d'obtenir **I.54** de manière impure, avec un rendement modeste sur une petite échelle (environ 50 mg). Dans ce cas, nous avons également fait face à des problèmes de reproductibilité (Schéma 69, éq 3).

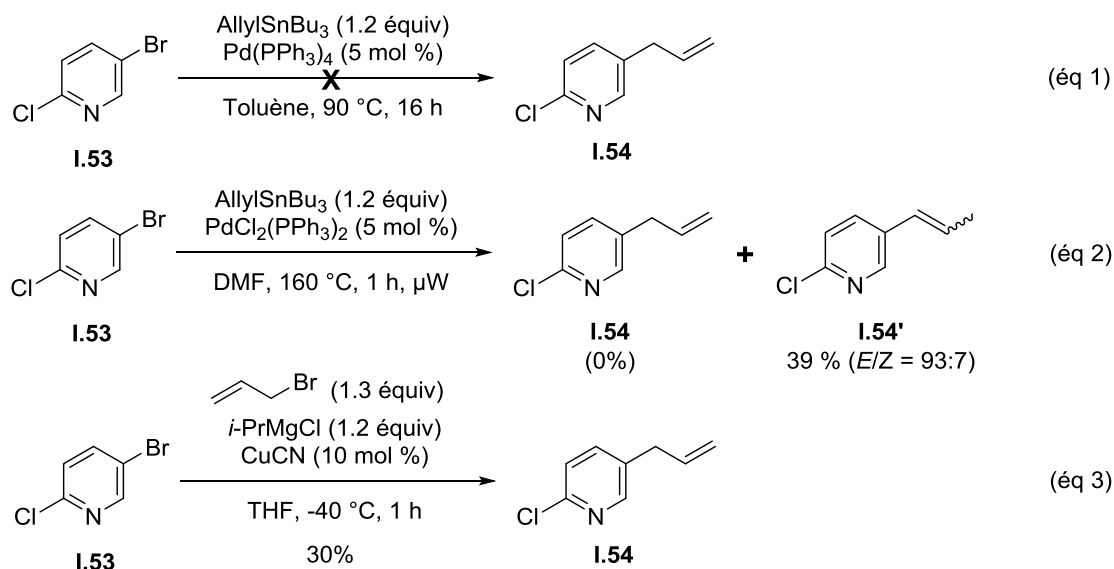


Schéma 69

Les méthodes de couplage ou d'allylation pour obtenir la pyridine **I.54** n'étant pas reproductibles, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la pyridine allylique **I.55** qui pourrait provenir de l'aldéhyde **I.56** lui-même synthétisé par homologation de l'aldéhyde **I.2** (Schéma 70).

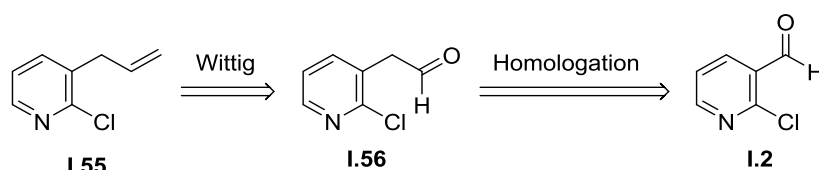


Schéma 70

L'homologation de l'aldéhyde **I.2** par époxydation en présence du réactif de Corey-Chaykovski ( $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ )<sup>93</sup> a conduit à un mélange complexe (Schéma 71, éq 1). En revanche, l'homologation de l'aldéhyde **I.2** grâce à l'utilisation d'une réaction de Wittig avec le phosphonium **I.58** suivie d'un traitement en milieu acide a permis d'obtenir l'aldéhyde **I.56** avec un rendement modeste de 15% sur les 2 étapes. En revanche, aucun produit n'a pu être isolé après une tentative de méthylation de l'aldéhyde **I.56** dans les conditions de Wittig (Schéma 71, éq 2).

<sup>91</sup> Whittingham, W. G.; Hachisu, S.; Aspinall, M. B.; Hotson, M. B. PCT International Application WO 2011144891, November 24, 2011.

<sup>92</sup> Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Bérillon, L.; Dehmel, F.; Rottländer, M.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618-4634.

<sup>93</sup> Hoffman, J. M.; Smith, A. M.; Rooney, C. S.; Fisher, T. E.; Wai, J. S.; Thomas, C. M.; Bamberger, D. L.; Barnes, J. L.; Williams, T. M.; Jones, J. H.; Olson, B. D.; O'Brien, J. A.; Goldman, M. E.; Nunberg, J. H.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A.; Emini, E. A.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 953-966.



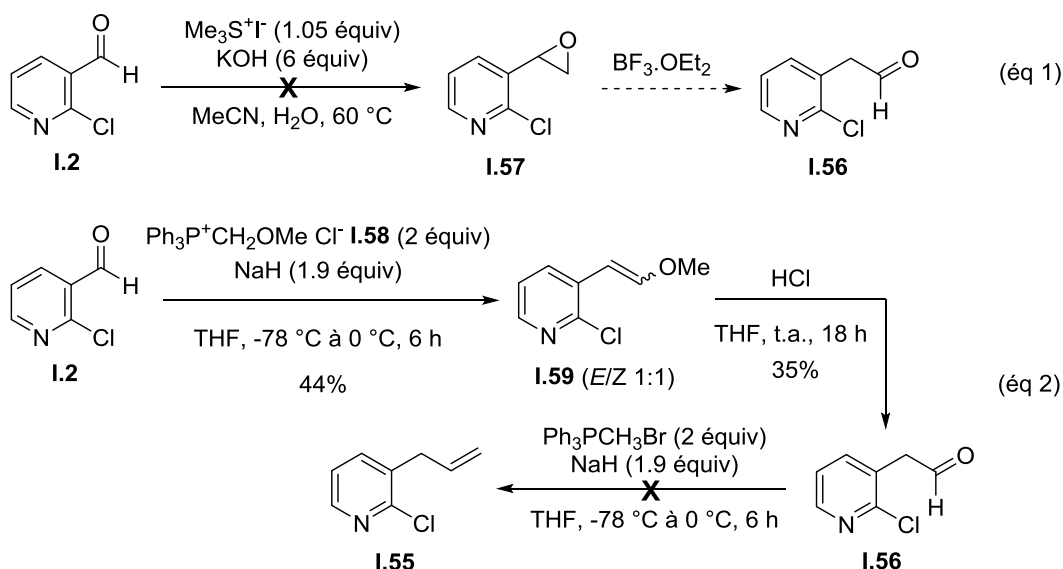


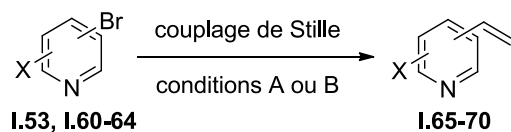
Schéma 71

### 2.2.3 Synthèse des de vinyl pyridines

La synthèse des vinyl pyridines **I.65-70** a été réalisée en une étape à partir des bromures commerciaux correspondants par couplage de Stille avec le tributylvinyl stannane. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 13).

Le couplage de Stille dans les conditions A [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , PhMe, 90 °C]<sup>94</sup> a été utilisée dans le cas des 2-chloro-pyridines **I.53** et **I.60-61** et les vinyl pyridines **I.65-67** ont été isolées avec de bons rendements (de 61 à 81%) (Tableau 13, entrées 1-3). Les conditions B, plus dures [ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , DMF, 160 °C,  $\mu\text{W}$ ],<sup>91</sup> ont dues être utilisées pour la vinylation des bromopyridines **I.62-63**. Dans ces conditions, la 2-bromovinyl pyridine **I.68** et la 2-méthoxyvinyl pyridine **I.69** ont été isolées avec des rendements similaires de 60% et 63% respectivement (Tableau 13, entrées 4 et 5). En revanche, la 2-fluorovinyl pyridine **I.70** n'a pas pu être obtenue à partir de la bromo-pyridine **I.64** quelles que soient les conditions de couplage utilisées et une autre voie de synthèse a dû être développée (Tableau 13, entrée 6).

<sup>94</sup> Lin, N.-H.; He, Y; Holladay, M. W.; Ryther, K.; Li, Y.; Bai, H. PCT International Application US 6437138, August 20, 2002.



Conditions A :  $\text{CH}_2=\text{CHSnBu}_3$  (1.2 équiv),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (5 mol %), Toluène, 90 °C, 16 h

Conditions B :  $\text{CH}_2=\text{CHSnBu}_3$  (1 équiv),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 mol %), DMF, 160 °C, 1 h,  $\mu\text{W}$ , 0.1-1 M

Entrée	Bromure	Pyridine vinylique	Méthode	Rendement
1			A	61%
2			A	78%
3			A	81%
4			B	60%
5			B	63%
6			A ou B	0%

Tableau 13

Puisque le couplage de Stille n'a pas permis d'obtenir la fluoropyridine vinylique **I.70**, cette dernière a été synthétisée par une séquence lithiation/formylation appliquée à **I.64** suivie d'une réaction de Wittig. La vinyl pyridine **I.70** a été isolée avec un rendement global modeste de 26% sur les 3 étapes (Schéma 72).

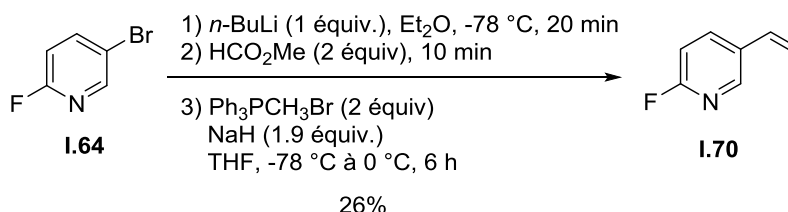


Schéma 72

La vinyl pyridine **I.71** a été synthétisée avec un bon rendement par méthylation de l'aldéhyde commercial **I.2** dans les conditions de Wittig (Schéma 73). Signalons qu'un couplage de Stille à partir de l'analogue bromé aurait également pu être envisagé.

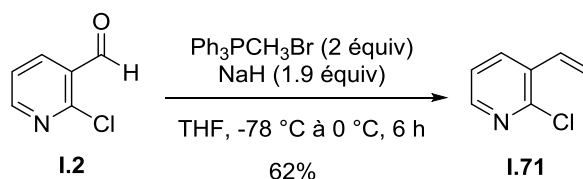


Schéma 73

## 2.3 Mise au point des conditions de métathèse croisée

### 2.3.1 Différence de réactivité entre les alcools **I.3** et **I.4a** comportant une pyridine 2,3-disubstituée

Afin d'étudier l'influence des substituants présents sur les *N*-hétéroaryles, sur la réaction de métathèse, les pyridines homoallyliques **I.3-4a** ont été choisies comme substrats modèles. Pour obtenir une métathèse croisée sélective,<sup>95</sup> nous avons choisi comme partenaire l'acrylate de méthyle **I.72** pauvre en électrons et ce dernier a été introduit en excès (3 équiv). Dans un premier temps, nous avons choisi comme catalyseur de métathèse, le catalyseur de **GH-II** puisqu'il est connu comme étant généralement supérieur à **G-II** pour réaliser des métathèses croisées, notamment dans le cas de l'utilisation d'acrylates.<sup>95</sup> Les oléfines ont été traitées par 10 mol % du catalyseur **GH-II**, à  $50^\circ\text{C}$  pendant 24 h dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à une concentration molaire de 0.1 M. Traité dans ces conditions, l'alcène **I.3** n'a pas conduit au produit de métathèse croisée **I.73** et l'examen du spectre de RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel montre que le produit de départ n'a pas réagi (Schéma 74, éq 1). En revanche, lorsque l'alcène **I.4a**, qui porte une 2-chloropyridine, a été traité dans les mêmes conditions, le produit **I.74** a été formé et isolé avec un bon rendement de 64% et une bonne sélectivité (*E*)/(*Z*) de 90:10 en faveur de l'isomère (*E*). Ce rapport a été déterminé par analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel et il n'est pas modifié après purification (Schéma 74, éq 2).

<sup>95</sup> Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7318-7321.

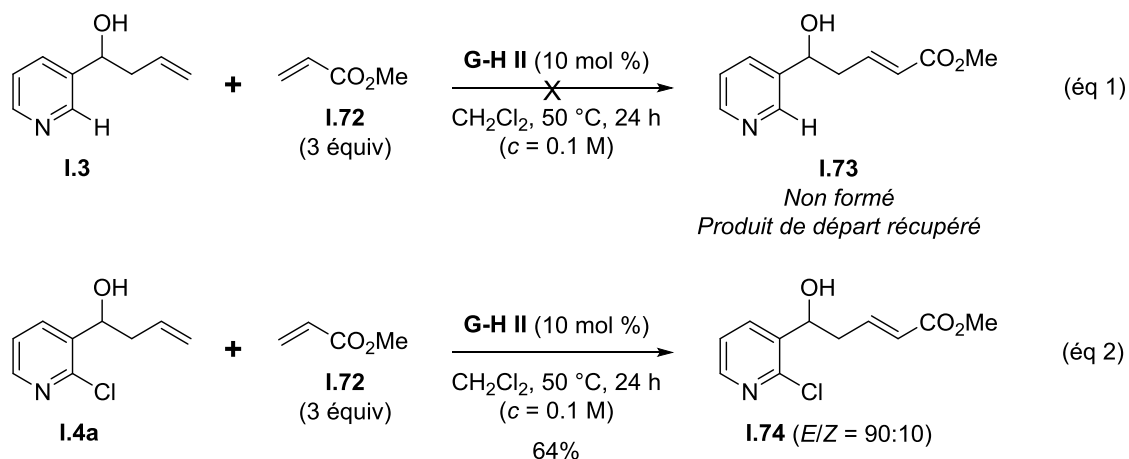


Schéma 74

Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer l'absence de réactivité de la pyridine homoallylique **I.3**. D'après le travail de Fogg *et al.*, il semble raisonnable de penser que la pyridine présente dans l'oléfine **I.3** vient désactiver le catalyseur. Toutefois, un manque de réactivité de l'oléfine **I.3** ne peut pas totalement être exclu. Afin de mettre en évidence la désactivation du catalyseur induite par **I.3**, un mélange équimolaire de **I.3** et **I.4a** a été soumis aux conditions de métathèse croisée (**GH-II**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 °C, 24 h, *c* = 1 M) en présence d'acrylate de méthyle. Après 24 h à 50 °C, aucun des esters α,β-insaturés **I.79** ou **I.80** pouvant provenir de la métathèse croisée n'a été observé et les pyridines de départ **I.3** et **I.4a** ont été récupérées (Schéma 75). Cette expérience prouve que la pyridine non chlorée **I.3** agit comme un inhibiteur du catalyseur **GH-II** puisqu'elle entrave la formation de la pyridine **I.74**.

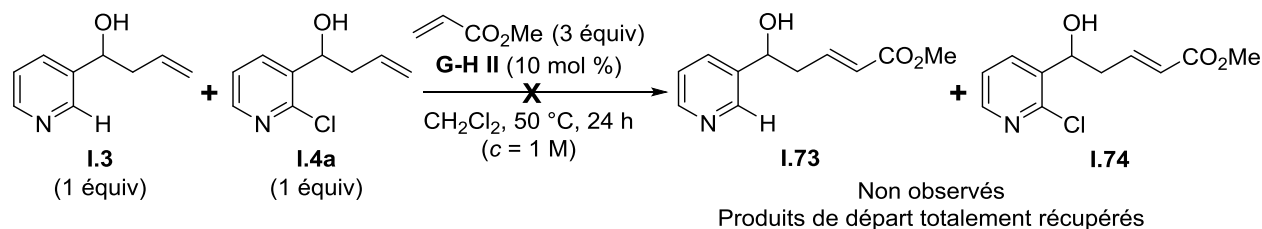


Schéma 75

Une preuve supplémentaire de cette différence de réactivité entre une pyridine non-chlorée et une pyridine chlorée, vis-à-vis du catalyseur de métathèse, a été obtenue en réalisant une expérience impliquant la pyridine et la 2-chloropyridine en tant qu'additifs dans une réaction de métathèse croisée décrite dans la bibliographie. La métathèse croisée entre l'oléfine **I.75** et l'acrylate de méthyle<sup>96</sup> a été réalisée et l'influence de l'ajout d'additifs sur la conversion de l'oléfine **I.75** en ester α,β-insaturé **I.76** a été examinée (Tableau 14).

Lorsqu'aucun additif n'est ajouté au milieu réactionnel après 14 h à 50 °C, l'oléfine **I.75** est transformée en **I.76** avec une conversion de 80% (Tableau 14, entrée 1). Lorsque 20 mol % de pyridine sont ajoutés au milieu, la conversion en **I.75** chute dramatiquement à 20% (Tableau 14, entrée 2). En revanche, l'ajout de

<sup>96</sup> Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3171-3174.

2-chloropyridine n'impacte quasiment pas la conversion de **1.75** et **1.76** est formé à hauteur de 75% (Tableau 14, entrée 3).

$  \begin{array}{ccc}  \text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 & + & \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me} \\  \text{1.75} & & \text{1.72} \\  (1 \text{ équiv}) & & (1 \text{ équiv})  \end{array}  \xrightarrow[14 \text{ h, } 50^\circ\text{C, CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.6 \text{ M}]{\text{G-H II (2 mol \%)} \\ \text{additif (20 mol \%)}}  \text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}  $		
<b>Entrée</b>	<b>Additif (20 mol %)</b>	<b>1.75/1.76<sup>a</sup></b>
1	Aucun	20:80
2	Pyridine	80:20
3	2-Chloropyridine	25:75

<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 14

Cette expérience montre bien que l'introduction d'un substituant électro-attracteur sur la pyridine tel qu'un chlore permet d'empêcher la désactivation du catalyseur en réduisant la basicité de l'hétéroatome. Il devient alors possible d'utiliser des oléfines comportant des *N*-hétéroaryles désactivés dans des réactions de métathèse sans que le rendement en soit affecté.

### 2.3.2 Optimisation des conditions de métathèse croisée

Afin d'améliorer le rendement de la CM entre **1.4a** et l'acrylate de méthyle, une rapide optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée et les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 15).

Lorsque la réaction a été réalisée à une concentration 10 fois supérieure à celle utilisée précédemment (1 M vs 0.1 M), une réelle amélioration du rendement (84% vs 64%) a été obtenue (Tableau 15, entrée 2). Le catalyseur de **G-II** s'est montré moins efficace pour cette transformation que le catalyseur **GH-II** (Tableau 15, entrée 3). La réalisation de la réaction dans le toluène, qui permet d'augmenter la température à 80 °C, conduit à une baisse significative du rendement (Tableau 15, entrée 4). Suite à cette étude, les conditions utilisant le catalyseur de **GH-II** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 50 °C et à une concentration de 1 M ont été retenues pour l'étude de l'étendue de la réaction.

$  \begin{array}{ccc}  \text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 & + & \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me} \\  \text{1.4a} & & \text{1.72} \\  & & (3 \text{ équiv})  \end{array}  \xrightarrow[\text{Solvant, Temp (}^\circ\text{C), } c]{\text{cat. [Ru] (10 mol \%)}}  \text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}  $					
<b>Entrée</b>	<b>Cat. [Ru]</b>	<b>Solvant</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>c</b>	<b>Rendement</b>
1	<b>GH-II</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	0.1	64%
2	<b>GH-II</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	1	84%
3	<b>G-II</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	1	65%
4	<b>GH-II</b>	toluène	80	1	35%

Tableau 15

## 2.4 Etude de l'étendue de la réaction de métathèse croisée

### 2.4.1 Métathèse impliquant des alcools homoallyliques comportant un N-hétéroaryle avec différentes oléfines

#### 2.4.1.1 Alcool homoallylique **I.4a** et différentes oléfines

La métathèse entre **I.4a** et l'acrylate de méthyle **I.72** ayant donné un bon résultat, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la réaction de **I.4a** avec une variété d'oléfines appauvries en électrons dans les conditions mises au point précédemment (Tableau 15, entrée 2). Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 16).

La réaction de métathèse entre **I.4a** et la but-3-èn-2-one **I.77** a fourni la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **I.82** avec un bon rendement de 78% et une totale sélectivité en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 16, entrée 2). Il est également possible de coupler le crotonaldéhyde **I.78** pour obtenir l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.83** avec un rendement modeste de 52% et une sélectivité (*E*)/(*Z*) quasi-totale, supérieure à 95:5 (Tableau 16, entrée 3). Le rendement plus faible de **I.83** par rapport à **I.82** peut être expliqué par une instabilité de **I.83** due à la présence de la fonction hydroxyle libre qui pourrait attaquer l'aldéhyde intramoléculairement pour donner le lactol correspondant ou conduire à des oligomères par réaction intermoléculaire. Le vinylsiloxane **I.79** est également compatible dans ces conditions de métathèse et le siloxane vinylique **I.84** a pu être isolé avec un bon rendement et une excellente sélectivité (*E*)/(*Z*) supérieure à 95:5 (Tableau 16, entrée 4). En revanche, le vinyl diéthylphosphonate **I.80** et le vinyl pinacol borane **I.81** ne sont pas réactifs dans ces conditions et l'oléfine de départ **I.4a** a été récupérée (Tableau 16, entrées 5-6).

Entrée	Partenaire	Produit	Rendement	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) <sup>a</sup>
1	 <b>I.72</b>	 <b>I.74</b>	84%	90:10
2	 <b>I.77</b>	 <b>I.82</b>	78%	100:0
3	 <b>I.78</b>	 <b>I.83</b>	52%	> 95:5

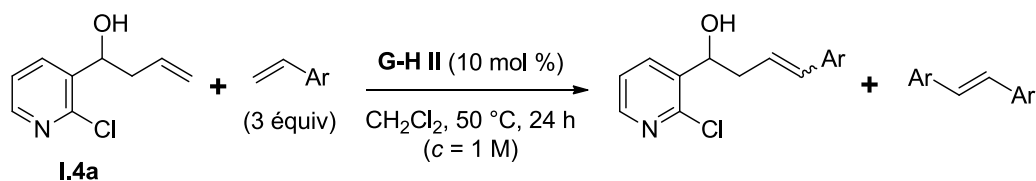
4	 I.79	 I.84	62%	> 95:5
5	 I.80	 I.85	0%	-
6	 I.81	 I.86	0%	-

<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport du produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 16

La métathèse croisée de **I.4a** avec des dérivés styréniques a ensuite été étudiée toujours dans les mêmes conditions optimisées et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 17).

Le *p*-méthoxystyrène **I.87**, utilisé comme partenaire de métathèse, a conduit au produit de couplage **I.89** avec un rendement faible de 37% (Tableau 17, entrée 1). Ce faible rendement est dû à la difficulté de séparation du produit désiré et du produit résultant de la dimérisation du *p*-méthoxystyrène formé lors de la réaction. Deux purifications successives par chromatographie sur gel de silice ont été nécessaires pour isoler **I.89** de manière pure et ces deux purifications sont à l'origine d'une baisse significative du rendement en **I.89**. Pour cette même difficulté de purification, la métathèse croisée entre **I.4a** et le 4-fluorostyrène **I.88** ne nous a pas permis d'isoler l'oléfine **I.90** de manière pure même après plusieurs purifications (Tableau 17, entrée 2). En revanche, la métathèse croisée entre **I.4a** et la vinyl pyridine **I.71** a fourni le dérivé bis-pyridinique **I.91** avec un rendement moyen de 55% après plusieurs purifications par chromatographie sur gel de silice (Tableau 17, entrée 3).



Entrée	Partenaire	Produit	Rendement	Rapport (E)/(Z) <sup>a</sup>
1	 <b>1.87</b>	 <b>1.89</b>	37%	100:0
2	 <b>1.88</b>	 <b>1.90</b>	n.d.	-
3	 <b>1.71</b>	 <b>1.91</b>	55%	90:10

<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport du produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 17

Afin de compléter notre étude, la métathèse de **1.4a** avec des oléfines enrichies en électrons ou électroniquement neutres a été étudiée (Tableau 18).

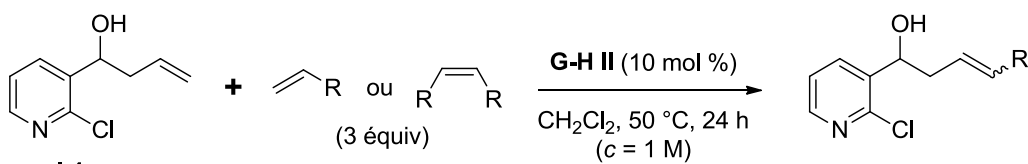
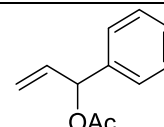
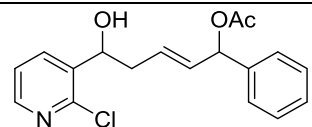
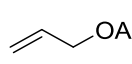
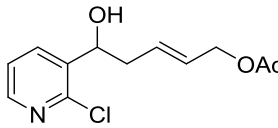
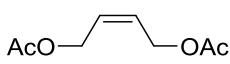
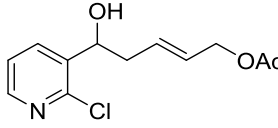
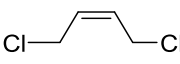
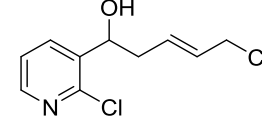
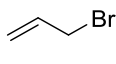
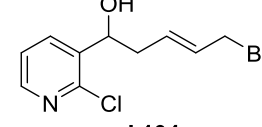
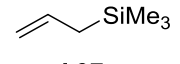
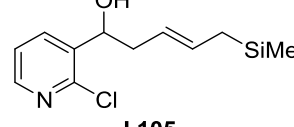
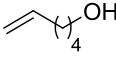
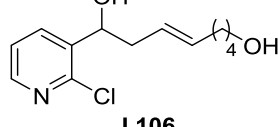
La métathèse entre **1.4a** et l'acétate allylique **1.92** a donné l'hydroxy-acétate **1.101** avec un bon rendement de 68% sous forme d'un mélange 50:50 de diastéréoisomères *syn* et *anti* avec une totale stéréosélectivité en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 18, entrée 1). La CM avec l'acétate allylique **1.92** ne donne en revanche que des traces de **1.102a** (rendement non déterminé) dû à une très faible conversion de **1.4a** (Tableau 18, entrée 2). Cependant l'utilisation du Z-1,4-diacétoxy-2-butène **1.94** permet une conversion totale de **1.4a** et **1.102a** a été isolé avec un excellent rendement de 79% et une bonne sélectivité (*E*)/(Z) de 80:20 (Tableau 18, entrée 3). Pour expliquer la différence de réactivité entre l'acétate allylique **1.93** et l'acétate allylique (Z)-**1.94**, on peut supposer que l'acétate **1.93**, riche en électrons (oléfine de Type 1),<sup>29</sup> s'homodimérise rapidement en (*E*)-**1.94** en présence de **GH-II** et (*E*)-**1.94** est peu réactif vis-à-vis du catalyseur en raison d'un encombrement stérique important.<sup>97</sup> En revanche, l'homodimère (Z)-**1.94**, plus accessible, peut réagir avec le catalyseur de métathèse.

Signalons que le Z-1,4-dichloro-2-butène **1.95** est réactif dans les conditions de métathèse et le chloro-alcool **1.103** a été isolé avec un rendement modeste de 38% (Tableau 18, entrée 4). Le produit étant toujours contaminé par des impuretés en petite quantité après purification par chromatographie sur gel de silice, le rapport (*E*)/(Z) n'a pas pu être déterminé. Le bromure d'allyle **1.96** et l'allyltriméthylsilane **1.97**

<sup>97</sup> Cette plus faible réactivité pour les dimères *E* a été déjà observée. Voir par exemple : Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Busmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58-71.



ne sont pas des partenaires compatibles : en présence de **I.4a** et de **GH-II**, aucune trace des produits de métathèse croisée **I.104-105** n'a été détectée et seuls des produits de dégradation de **I.4a** ont été observés (Tableau 18, entrées 5-6). Enfin, les oléfines **I.98-100** possédant une longue chaîne alkyle terminée par un alcool libre ou par un hydroxyle protégé ont été impliquées dans la réaction de métathèse avec **I.4a** mais des conversions incomplètes de **I.4a** ont été obtenues. De plus, les produits de métathèse **I.106-108** sont difficiles à séparer des composés de départ et des dimères et aucun rendement n'a pu être déterminé (Tableau 18, entrées 7-9).

<div style="text-align: center;">  </div>				
Entrée	Partenaire	Produit	Rendement	Rapport (E)/(Z)
1	 <b>I.92</b>	 <b>I.101</b>	68%	100:0
2	 <b>I.93</b>	 <b>I.102a</b>	n.d.	-
3	 <b>I.94</b>	 <b>I.102a</b>	79%	80:20
4	 <b>I.95</b>	 <b>I.103</b>	38%	n.d.
5	 <b>I.96</b>	 <b>I.104</b>	0%	-
6	 <b>I.97</b>	 <b>I.105</b>	0%	-
7	 <b>I.98</b>	 <b>I.106</b>	n.d.	-

8	 <b>I.99</b>	 <b>I.107</b>	n.d.	-
9	 <b>I.100</b>	 <b>I.108</b>	n.d.	-

<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport du produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 18

Nous avons donc montré que nos conditions de métathèse croisée permettaient de coupler l'alcool homoallylique **I.4a** substitué par une 2-chloropyridine avec une large gamme de partenaire oléfiniques (neutres, appauvris ou enrichis en électrons) portant diverses fonctions (ester, cétone, siloxane, acétate...), ce qui permet d'accéder rapidement à des pyridines fonctionnalisées avec des rendements qui sont moyens à excellents. En revanche, les défauts principaux de notre méthode sont la nécessité d'utiliser une forte charge catalytique et de travailler avec un excès du partenaire oléfinique.

#### 2.4.1.2 L'influence de la fonction hydroxyle de **I.4a** sur la CM

L'influence de la présence d'un alcool libre sur **I.4a** a ensuite été examinée et les composés **I.4b-4c** porteurs respectivement d'un acétate et d'un éther de TBS ont été traités par le bis-acétate allylique **I.94** en présence de **GH-II** dans les conditions optimisées. Il apparaît que la protection de l'alcool **I.4a** n'a aucune influence sur le rendement de la métathèse croisée puisque les composés **I.102b-c** ont été isolés avec des rendements similaires à ceux obtenus avec les hydroxyles libres (respectivement 80 et 71% comparés à 79%). La légère baisse de rendement pour **I.102c** peut probablement s'expliquer par l'encombrement stérique induit par la présence de l'éther de TBS (Schéma 76).

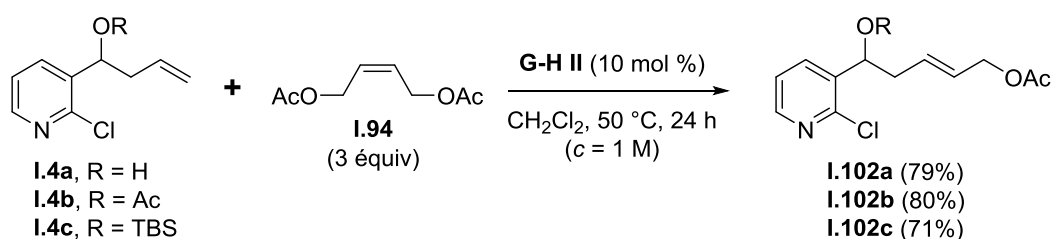


Schéma 76

#### 2.4.1.3 Métathèse impliquant des pyridines 2,5-disubstituées avec l'acrylate de méthyle **I.72**

Afin d'étudier l'influence de la nature du substituant du cycle hétéroaryle, plusieurs alcools homoallyliques comportant des pyridines 2,5-disubstituées ont été engagés dans la réaction de métathèse avec l'acrylate de méthyle. Les pyridines 2,5-disubstituées ont été préférées aux 2,3-disubstituées pour des raisons de facilité de synthèse.

Lorsque l'alcool homoallylique **I.17** portant la 2-chloropyridine a été engagé dans la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.109** a été isolé avec un bon rendement de 67% et une excellente sélectivité (*E*)/(*Z*) supérieure à 95:5 (Tableau 19, entrée 2). La nature de l'halogénure en C2 de la pyridine n'a aucune influence significative sur la réaction puisque les alcools homoallyliques **I.110-111** portant respectivement une bromopyridine et une fluoropyridine ont été isolés avec des rendements comparables à **I.109** qui sont respectivement de 73% et 68% avec des sélectivités totales en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 19, entrées 3-4). La présence d'un groupement trifluorométhyle sur la pyridine permet également d'éviter la désactivation du catalyseur et le produit de métathèse **I.112** a été obtenu avec un bon rendement de 73% et une sélectivité (*E*)/(*Z*) supérieure à 95:5 (Tableau 19, entrée 5). De manière surprenante, la présence des groupements méthoxy et *tert*-butyle en C2 de la pyridine permet également à la métathèse d'avoir lieu et les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés **I.113-114** ont été isolés avec des rendements respectifs de 51% et de 52% et des sélectivités (*E*)/(*Z*) supérieures à 95:5 (Tableau 19, entrées 5-6).

Afin de rationaliser ces résultats, nous avons tenté de corréliser les rendements obtenus en produits de CM, les alcools homoallyliques possédant des pyridines substituées en C5 et en C2 par différents groupements, avec les valeurs de pKa estimées pour les couples pyridinium/pyridine à l'aide d'ACD/Labs. En effet, comme l'ont démontré Fogg *et al.*,<sup>83</sup> la basicité de Brønsted de l'*N*-hétéroaryle est le facteur prédominant de dégradation du catalyseur de **GH-II** par déprotonation de l'intermédiaire métallocyclobutane (Schéma 50).

En l'absence de substituant en  $\alpha$  de l'azote, le pKa estimé pour le couple pyridinium/pyridine correspondant à **I.3** est de 5,38. Rappelons que, dans toutes les conditions de métathèse, l'oléfine **I.3** ne réagit pas, probablement à cause d'une désactivation du catalyseur induite par la pyridine (Tableau 19, entrée 1). L'introduction d'un halogène ou d'un groupement trifluorométhyle en position C2 de la pyridine entraîne une diminution conséquente du pKa ( $pK_a < 1$ ) et cette diminution de la basicité du noyau pyridinique corrèle avec les rendements obtenus lors de la métathèse des oléfines pyridiniques correspondantes **I.17-20**. Les rendements similaires obtenus pour la formation des composés **I.109-112** peuvent se justifier par les valeurs voisines des pKa (-0,25 à 0,98) (Tableau 19, entrées 2-5). En présence d'un groupement méthoxy sur la pyridine, le pKa est suffisamment abaissé (3,59 comparé à 5,38 en l'absence de substituant) pour permettre à l'oléfine **I.21** de réagir en métathèse et de former **I.113** avec un rendement moyen de 51% qui peut provenir d'une désactivation partielle du catalyseur (Tableau 19, entrée 6). Lorsqu'un *tert*-butyle est présent en C2, un pKa de 5,92, supérieur à celui du couple pyridinium/pyridine ne comportant pas de substituant, a été calculé. Dans ce cas, l'obtention de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.114** par métathèse avec un rendement moyen pourrait être dû à l'encombrement stérique qui réduirait la nucléophilie de l'azote (Tableau 19, entrée 7). Ce résultat pourrait suggérer que la basicité de Brønsted de la pyridine ne serait pas le seul facteur en jeu lors de la désactivation du catalyseur.

Entrée	Oléfine	Produit	pKa <sup>a</sup>	Rdt	Rapport (E)/(Z) <sup>b</sup>
1			5,38	0%	-
2			-0,25	67%	> 95:5
3			0,98	73%	100:0
4			-0,24	68%	100:0
5			0,74	73%	100:0
6			3,59	51%	> 95:5
7			5,92	52%	100:0

<sup>a</sup>pKa calculé par ACD/Labs pour le couple pyridinium/pyridine. <sup>b</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport du produit isolé.

Tableau 19

Signalons que parmi les substituants électro-attracteurs testés, c'est le groupement triflate qui semble le plus efficace pour désactiver la pyridine, puisque l'acétate homo-allylique **I.27** a fourni le produit de métathèse **I.115** avec un très bon rendement de 85%. Le groupement triflate en position C2 entraîne une

forte baisse du pKa du couple pyridinium/pyridine (-2,47) et cette faible basicité peut expliquer le rendement élevé obtenu (Schéma 77).

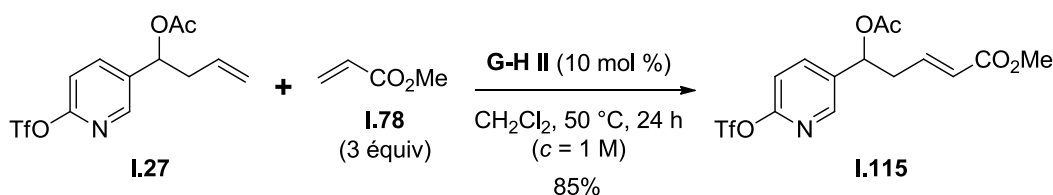


Schéma 77

Les comparaisons des pKa du couple pyridinium/pyridine peuvent être utilisées pour proposer un modèle empirique afin de prévoir la réactivité d'un alcène comportant une pyridine en fonction du pKa estimé qui dépend des substituants qui sont présents sur la pyridine. D'après cette étude, on peut admettre que pour limiter la désactivation du catalyseur et ainsi obtenir un bon rendement, il est nécessaire d'abaisser le pKa de la pyridine à une valeur proche de 0-1. A une valeur proche de celle de la pyridine elle-même (5.23), il est possible de limiter la désactivation du catalyseur notamment en introduisant des substituants encombrants en C2 et/ou en C6.

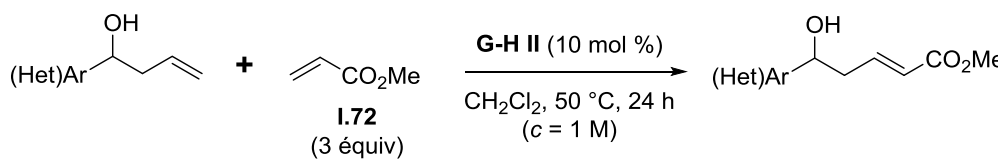
Ainsi, une large gamme de substituants en C2 de la pyridine permet d'éviter la désactivation du catalyseur induite par l'*N*-hétéroaryle. Les groupements électro-attracteurs donnent les meilleurs résultats mais des oléfines portant une pyridine substituée par un groupement encombrant ont aussi pu être impliquées avec succès dans une réaction de métathèse.

#### 2.4.1.4 Métathèse impliquant des alcools homoallyliques comportant des *N*-hétéroaryles variés et l'acrylate de méthyle **I.72**

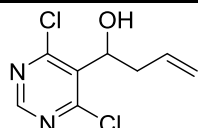
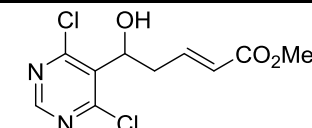
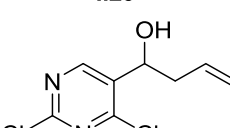
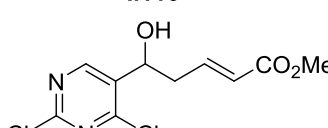
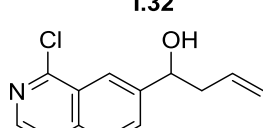
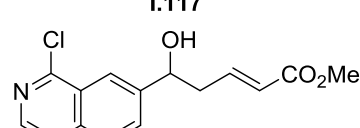
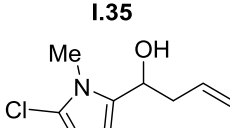
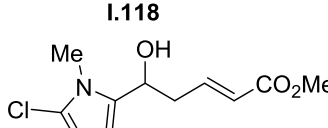
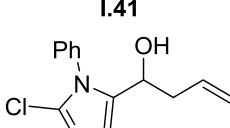
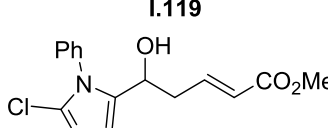
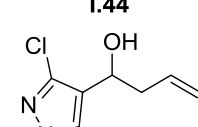
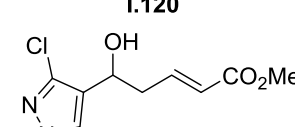
Après avoir démontré la généralité de la métathèse croisée en terme de partenaires oléfiniques et de substituants sur le cycle pyridinique, la réaction a été étendue à des alcools homoallyliques substitués par divers *N*-hétéroaryles et l'acrylate de méthyle a été choisi comme partenaire dans les conditions précédemment optimisées. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 20). Par souci de facilité de synthèse, l'atome de chlore a été choisi comme substituant pour désactiver les *N*-hétéroaryles puisque la plupart des précurseurs disponibles commercialement possèdent un atome de chlore.

Les oléfines **I.29** et **I.32** comportant des dichloropyridimines ont fourni les produits de métathèse **I.116** et **I.117** avec de bons rendements, respectivement de 82% et 70%, ainsi que d'excellentes sélectivités (*E*)/(*Z*) de 100:0 et 93:7 (Tableau 20, entrées 1-2). L'oléfine **I.35** portant la 2-chloroisoquinoline a également pu être utilisée et l'ester α,β-insaturé **I.118** a été isolé avec un rendement acceptable de 53% et une totale sélectivité pour l'isomère (*E*) (Tableau 20, entrée 3). Des chloro-imidazoles peuvent aussi être impliqués dans une CM. Lorsque l'alcool homoallylique **I.41** substitué par un *N*-méthylimidazole a été traité dans les conditions de métathèse, le produit souhaité **I.119** a été obtenu avec un rendement faible de 21%, probablement à cause d'un manque de désactivation de l'azote portant le groupement méthyle malgré la délocalisation de son doublet dans le cycle (Tableau 20, entrée 4). En effet, l'oléfine

**I.44** substituée par un *N*-phénylimidazole, qui possède donc une deuxième délocalisation possible pour le doublet de l'azote, a fourni le produit de métathèse **I.120** avec un bon rendement de 71% et une sélectivité (*E*)/(*Z*) supérieure à 95:5 (Tableau 20, entrée 5). Enfin, l'alcool homoallylique **I.45** incorporant un *N*-méthylpyrazole a été transformé en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.121** avec un excellent rendement de 82% et une totale sélectivité en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 20, entrée 6).



**I.72**  
(3 équiv)

Entrée	Oléfine	Produit	Rendement	Rapport ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) <sup>a</sup>
1	 <b>I.29</b>	 <b>I.116</b>	82%	100:0
2	 <b>I.32</b>	 <b>I.117</b>	70%	93:7
3	 <b>I.35</b>	 <b>I.118</b>	53%	100:0
4	 <b>I.41</b>	 <b>I.119</b>	21%	100:0
5	 <b>I.44</b>	 <b>I.120</b>	71%	> 95:5
6	 <b>I.45</b>	 <b>I.121</b>	82%	100:0

<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport obtenu pour le produit isolé.

Tableau 20

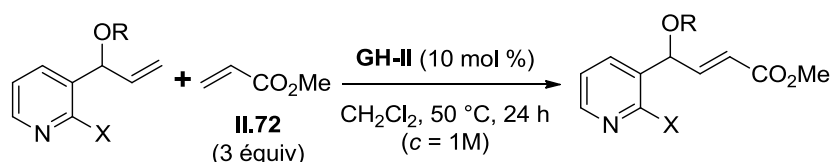
La stratégie qui consiste à réduire la basicité d'un *N*-hétéroaryle afin de limiter la désactivation du catalyseur en introduisant un groupement en  $\alpha$  de l'azote et ainsi permettre à une réaction de

métathèse d'avoir lieu, n'est donc pas limitée à la pyridine mais peut être appliquée à une large gamme d'*N*-hétéroaryles à 6 et 5 chaînons.

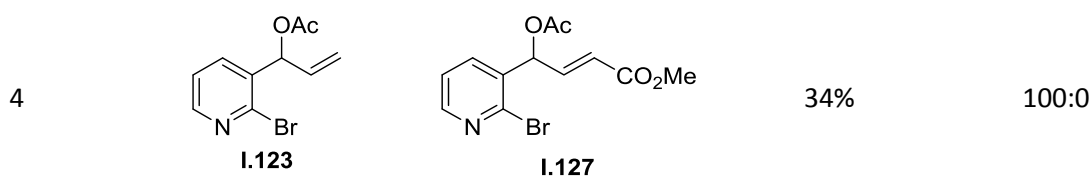
### 2.4.2 Métathèse impliquant des alcools et acétates allyliques comportant une pyridine avec l'acrylate de méthyle **I.72**

Après avoir étudié la réactivité des alcools homoallyliques substitués par des pyridines en métathèse croisée, nous nous sommes intéressés à la réactivité des alcools allyliques **I.51-52** et **I.122-123** substitués par une pyridine. Ces derniers ont été engagés dans la réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, en utilisant les mêmes conditions que précédemment et les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 21).

Lorsque les alcools allyliques libres **I.51-52**, possédant respectivement une 2-chloro et une 2-bromopyridine, ont été mis en présence de l'acrylate de méthyle, des mélanges de produits contenant majoritairement les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés attendus **I.124-125** ont été obtenus (Tableau 21, entrées 1-2). La présence de nombreuses impuretés explique les rendements faibles obtenus pour la formation de **I.124-I.125** (12 et 17% respectivement) et les sélectivités (*E*)/(*Z*) n'ont pas été déterminées. En revanche, les oléfines **I.122-123** comportant les acétates allyliques fournissent les produits de métathèse **I.126-127** qui, après purification par chromatographie sur gel de silice, ont été isolés avec des rendements moyens de 44% et 34% et d'excellentes sélectivités (*E*)/(*Z*) de 95:5 et 100:0 (Tableau 21, entrées 3-4).



Entrée	Oléfine	Produit	Rendement	Rapport ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) <sup>a</sup>
1	 <b>I.51</b>	 <b>I.124</b>	12%	- <sup>b</sup>
2	 <b>I.52</b>	 <b>I.125</b>	17%	- <sup>b</sup>
3	 <b>I.122</b>	 <b>I.126</b>	44%	95:5



<sup>a</sup>Rapport déterminé par RMN du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport observé pour le produit isolé. <sup>b</sup>Non déterminé dû à la présence d'impuretés.

Tableau 21

Au vu des résultats précédents, les substrats possédant à la fois un alcool allylique libre (ou un acétate) et une pyridine allylique ne semble pas de bons substrats pour une réaction de métathèse croisée. Les faibles rendements pourraient provenir des fonctions alcools et acétates allyliques qui sont connues pour ralentir la réaction de métathèse par chélation des catalyseurs (Schéma 78).<sup>98</sup>

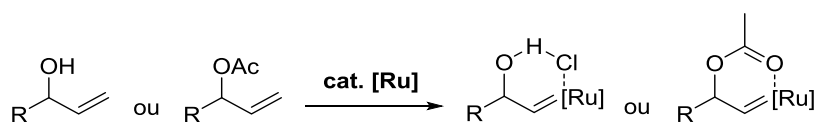


Schéma 78

Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait engager la pyridine allylique **I.55** dans une CM mais celle-ci n'a malheureusement pas pu être obtenue (Schéma 79, éq 1). Une autre solution serait d'engager une pyridine dont l'hydroxyle serait protégé par un groupement non activé comme un éther de TBS afin de supprimer les éventuelles chélation, mais dans ce cas un encombrement stérique pourrait avoir un impact sur le cours de la réaction (Schéma 79, éq 2).

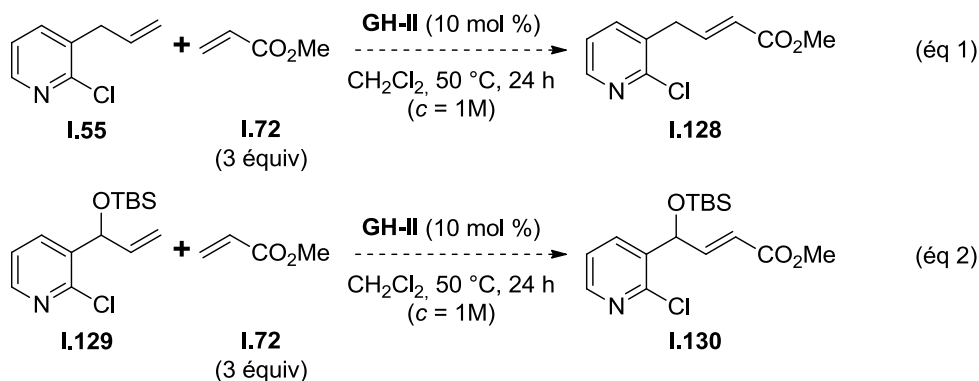


Schéma 79

### 2.4.3 Métathèse impliquant des pyridines vinyliques

Après avoir étudié la réactivité d'oléfines possédant une pyridine en position allylique, nous nous sommes intéressés à la réactivité de pyridines vinyliques (Schéma 80). Ces pyridines vinyliques pourraient être moins réactives en métathèse en raison de la conjugaison de la double liaison avec le cycle hétéroaryle appauvri en électrons par la présence du substituant électro-attracteur. La position

<sup>98</sup> Pour un article sur l'effet des fonctions allyliques en métathèse, voir : Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1219–1228.



relative de la double liaison, du substituant électro-attracteur et de l'azote sont des éléments importants pouvant influencer la réactivité des composés.

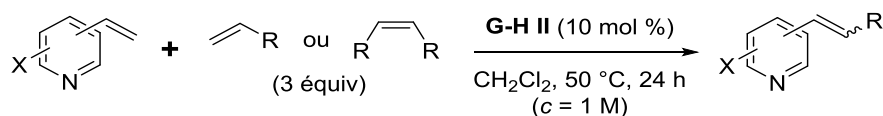


Schéma 80

Une première tentative de métathèse entre la pyridine vinylique **I.71** et l'acrylate de méthyle **I.78** a été réalisée dans les conditions précédemment optimisées. Cependant, contrairement aux pyridines homoallyliques ou allyliques, la vinyl pyridine **I.71** n'est pas totalement convertie (40% de l'oléfine de départ est observée dans le brut réactionnel). De plus, **I.71** se dimérise dans ces conditions et un mélange 2:1<sup>99</sup> du produit souhaité **I.137** et de l'homodimère **I.71'** a été obtenu avec un rendement global de 60% et des sélectivités totales pour les isomères (*E*) (Schéma 81).

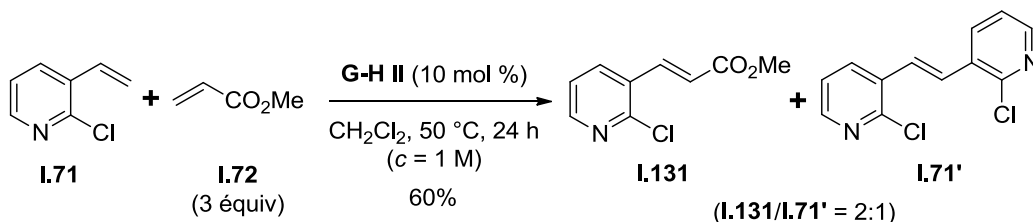


Schéma 81

Ce mauvais résultat pourrait provenir du fait que la vinyl pyridine **I.71** possède une double liaison appauvrie en électrons et que l'acrylate de méthyle **I.72**, également appauvri, n'est peut-être pas le meilleur partenaire. Le bis-acétoxybutène **I.94** riche en électrons a donc été engagé dans une réaction de métathèse avec **I.71** et, dans ce cas, une meilleure conversion de **I.71** a été observée. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un mélange 94:6 du produit souhaité **I.132** et de l'homodimère **I.71'** a été obtenu avec un rendement global de 70% et des sélectivités totales pour les isomères (*E*) (Schéma 82).

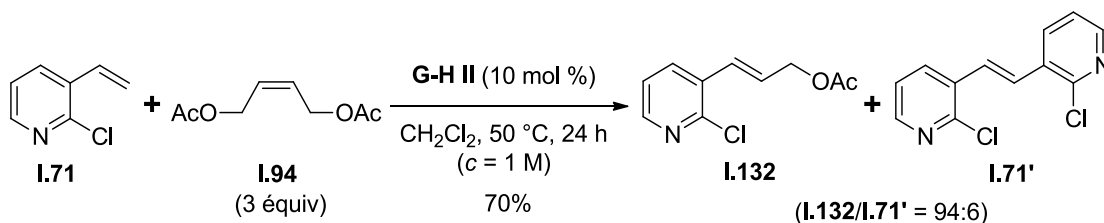


Schéma 82

Pour confirmer la formation de l'homodimère **I.71'**, la vinyl pyridine **I.71** a été engagée seule dans les conditions de métathèse précédemment optimisées. Dans ce cas, l'homodimère **I.71'** a été isolé avec un rendement modeste de 29% après purification et une stéréosélectivité en faveur de l'isomère (*E*) (Schéma 83).

<sup>99</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

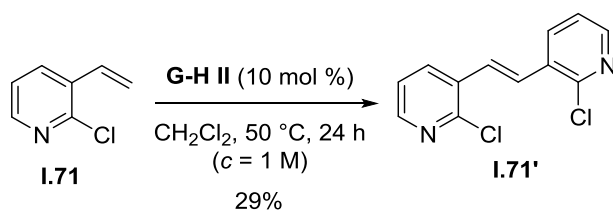


Schéma 83

La capacité du dimère **I.71'** à réagir en CM a ensuite été évaluée. Pour cela, ce dimère a été engagé dans la réaction de métathèse avec **I.94** toujours dans les mêmes conditions et après 24 h, un mélange 85:11:4 de l'homodimère **I.71'**, du produit de métathèse **I.132** et du partenaire **I.94** a été obtenu. La formation de l'homodimère **I.71'** est donc contre-productive dans la réaction de métathèse entre l'oléfine **I.71** et le partenaire **I.94** puisqu'une fois formé, **I.71'** réagit avec le partenaire **I.94** en proportion négligeable (Schéma 84).

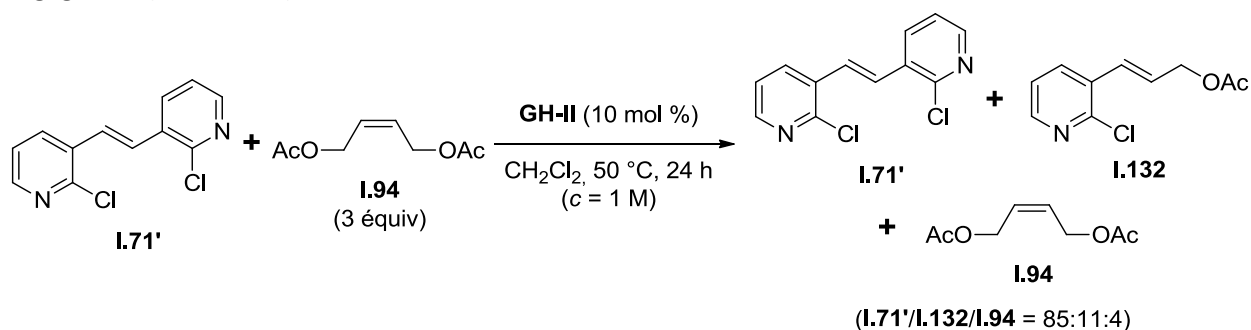


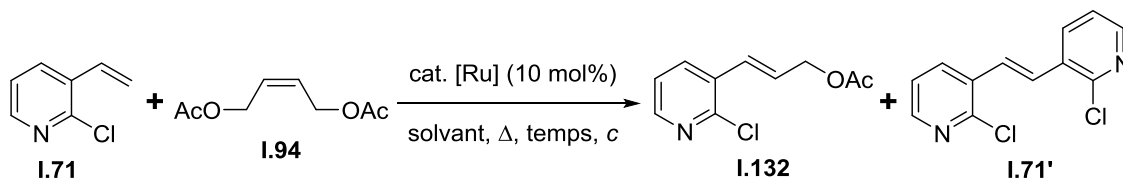
Schéma 84

#### 2.4.3.1 Optimisation des conditions de métathèse pour les vinyl pyridines

Suite à ces observations, une nouvelle optimisation des conditions de métathèse a été réalisée dans le but d'améliorer la conversion de la vinyl pyridine **I.71** et de réduire son homodimérisation. Comme cette vinyl pyridine possède une double liaison appauvrie en électrons, le *bis*-acétoxybutène **I.94** riche en électrons a été préféré à l'acrylate de méthyle **I.72** comme partenaire de métathèse puisqu'il donne le meilleur résultat en termes de partenaire de CM. A noter que l'homodimère **I.71'** est très difficile à séparer du produit souhaité **I.132** ce qui explique l'obtention de mélanges la plupart du temps.

Comme nous l'avons vu précédemment, les conditions optimisées [**GH-II** (10 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50 °C, 24 h,  $c = 1\text{ M}$ ] jusque-là ont fourni un mélange 94:6 de **I.132** et **I.71'** avec un rendement global de 70% (Tableau 22, entrée 1). Après purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice en phase inverse, il a été possible d'isoler le produit souhaité **I.132** pur et avec un rendement correct de 53% (Tableau 22, entrée 2). Lorsque la réaction a été menée à une concentration molaire de 0.1 M, une chute de rendement a été observée par rapport aux conditions utilisées précédemment mais le rapport **I.132/I.71'** reste identique (Tableau 22, entrée 3 vs 1). L'augmentation de la quantité de **I.94** à 5 équiv n'a aucune influence sur le rendement ou le rapport **I.132/I.71'** (Tableau 22, entrée 4 vs 2). L'utilisation du catalyseur **G-II** conduit à une baisse de rendement par rapport à **GH-II** (Tableau 22, entrée 5 vs 1). Signalons qu'une irradiation sous micro-ondes ne nous a pas permis d'améliorer le rendement ou le rapport **I.132/I.71'** (Tableau 22, entrée 6 vs 1).

L'effet de la température a été évalué et le toluène a été utilisé comme solvant à la place du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Plusieurs paramètres tels que la quantité de **I.94**, la quantité et le mode d'ajout du catalyseur ou la concentration ont été modifiés sans qu'une amélioration notable du rendement en **I.132** ait été obtenue (Tableau 22, entrées 7-11). Dans tous les cas, un mélange de **I.132/I.71'** dans un rapport d'environ 95:5 a été obtenu avec un rendement total proche de 70% (Tableau 22, entrées 7-11) qui diffère peu du résultat initial dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tableau 22, entrée 1). C'est pourquoi nous avons retenu les conditions utilisant 3 équiv de **I.94** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à une concentration molaire de 1 M pendant 24 h à 50 °C, et une purification sur gel de silice en phase inverse a été réalisée pour la suite de notre étude (Tableau 22, entrée 2).



Entrée	Partenaire	[Ru]	Ajout <sup>a</sup>	Solvant	c	Δ	Temps	<b>I.132/I.71'</b> (Rdt) <sup>b,c</sup>
1	3 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 M	50 °C	24 h	94:6 (70%)
2	3 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 M	50 °C	24 h	<b>I.132</b> (53%) <sup>d</sup>
3	3 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.1 M	50 °C	24 h	95:5 (55%)
4	5 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.1 M	50 °C	24 h	95:5 (54%)
5	3 équiv	<b>G-II</b>	1x10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 M	50 °C	24 h	97:3 <sup>e</sup> (40%)
6	3 équiv	<b>GH-II</b>	2x5 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.1 M	80 °C (μW)	2x2 h	94:6 (61%)
7	3 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	PhMe	0.1 M	100 °C	24 h	93:7 (72%)
8	5 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	PhMe	0.1 M	100 °C	24 h	93:7 (72%)
9	3 équiv	<b>GH-II</b>	2x5 mol %	PhMe	0.1 M	100 °C	24 h	95:5 (65%)
10	3 équiv	<b>GH-II</b>	1x10 mol %	PhMe	1 M	100 °C	24 h	94:6 (70%)
11	3 équiv	<b>GH-II</b>	2x5 mol %	PhMe	0.1 M	150 °C (μW)	2x2 h	93:7 (73%)

<sup>a</sup>Ajout fait référence au mode d'ajout du catalyseur : en une seule fois au début de la réaction ou une fois au début et une fois au milieu de la réaction. <sup>b</sup>Rapport calculé par RMN <sup>1</sup>H du mélange isolé après purification. Le rendement entre parenthèse est un rendement global calculé sur le mélange. <sup>c</sup>Seul l'isomère (*E*) a été observé et isolé. <sup>d</sup>Rendement isolé après purification par chromatographie sur phase inverse. <sup>e</sup>Mélange 73:2:25 de **I.132/I.71'**/*(E)*-**I.94**.

Tableau 22

#### 2.4.3.2 Métathèse impliquant des 2-chlorovinyl pyridines avec le partenaire **I.94**

L'influence de la position de la double liaison sur la 2-chloropyridine a été étudiée. Pour cela, les alcènes **I.65-67** et **I.73** ont été engagés dans la réaction de métathèse avec **I.94**. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 23).

Comme décrit précédemment, la métathèse croisée entre la 2,3-pyridine vinylique **I.71** et **I.94** a fourni l'acétate allylique **I.132** avec un rendement de 53% (Tableau 23, entrée 1). Déplacer la double liaison sur les positions C4, C5 ou C6 de la pyridine n'a pratiquement pas d'influence sur la réaction de métathèse puisque les acétates allyliques **I.133-135** ont été isolés avec des rendements variant de 44% à 61% (Tableau 23, entrées 2-4).

ClC1=CC=CC=C1 + CCOC/C=C/COC  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 50\text{ }^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{\text{GH-II (10 mol \%)} (c = 1\text{ M})}$  CCOC/C=C/C1=CC=CC=C1Cl

**I.94**  
(3 équiv)

Entrée	Pyridine vinylique	Produit	Rendement <sup>a,b</sup>
1	 <b>I.71</b>	 <b>I.132</b>	53%
2	 <b>I.65</b>	 <b>I.133</b>	56%
3	 <b>I.66</b>	 <b>I.134</b>	61%
4	 <b>I.67</b>	 <b>I.135</b>	44%

<sup>a</sup>Rendement isolé après purification par chromatographie sur phase inverse. <sup>b</sup>Seul l'isomère (*E*) a été observé et isolé.

Tableau 23

#### 2.4.3.3 Métathèse impliquant des vinyl pyridines possédant différents groupements en position C2 avec le partenaire **I.94**

Un autre paramètre important pouvant impacter la réactivité des vinyl pyridines est la nature du substituant utilisé pour abaisser la basicité de la pyridine. Pour étudier cette influence, la métathèse croisée des pyridines vinyliques **I.66** et **I.68-70** a été étudiée et les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous (Tableau 24).

Comme vu précédemment, la chlorovinyl pyridine **I.66** a été transformée en l'acétate allylique **I.134** avec un rendement de 61% (Tableau 24, entrée 1). Remplacer l'atome de chlore par un brome a peu d'influence puisque le produit de métathèse **I.136** a été obtenu avec un rendement quasiment identique de 65% (Tableau 24, entrée 2). En revanche, la métathèse impliquant la fluorovinyl pyridine **I.70** n'a donné qu'un faible rendement de 21% en **I.137** probablement à cause de la forte électronégativité du fluor qui appauvrit l'oléfine (Tableau 24, entrée 3). La CM de la 2,5-méthoxypyridine vinylique **I.69** avec **I.94** fournit un rendement modeste de 35% en acétate allylique **I.138** (Tableau 24, entrée 4). Ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus avec les pyridines homoallyliques puisque l'effet inductif du groupement méthoxy abaisse la basicité de la pyridine mais pas suffisamment par rapport à un halogène (Tableau 24, entrée 4 vs 1-2).

$  \begin{array}{c}  \text{X} \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{---CH=CH}_2 + \text{AcO---CH=CH---OAc} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 50^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{\text{GH-II (10 mol \%)} \\ (c = 1\text{ M})} \text{X---C}_5\text{H}_4\text{---CH=CH---OAc} \\  \text{I.94} \\ (3\text{ équiv})  \end{array}  $			
Entrée	Pyridine vinylique	Produit	Rendement <sup>a,b</sup>
1	 <b>I.66</b>	 <b>I.134</b>	61%
2	 <b>I.68</b>	 <b>I.136</b>	65%
3	 <b>I.70</b>	 <b>I.137</b>	22%
4	 <b>I.69</b>	 <b>I.138</b>	35%

<sup>a</sup>Rendement isolé après purification par chromatographie sur phase inverse. <sup>b</sup>Seul l'isomère (*E*) a été observé et isolé.

Tableau 24

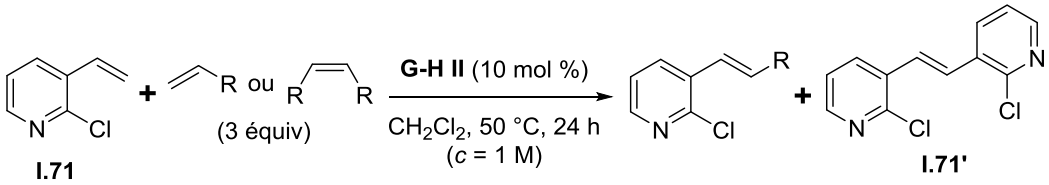
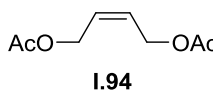
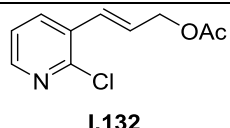
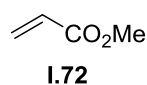
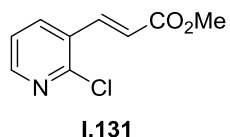
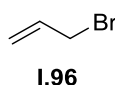
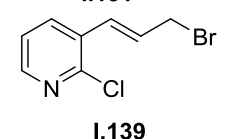
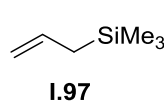
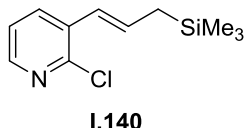
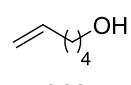
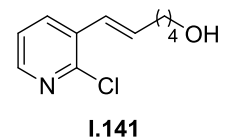
Contrairement à la position de l'oléfine sur le noyau pyridinique qui a peu d'influence sur la CM, la nature du substituant électro-attracteur n'est pas anodine pour la réactivité des vinyl pyridines. En effet, si la présence des atomes de chlore et de brome est compatible, la présence d'un atome de fluor, trop électronégatif, nuit à la réactivité de la vinyl pyridine. Le groupement méthoxy semble limiter partiellement la désactivation du catalyseur puisque le produit de métathèse **I.138**, résultant de la 2,5-méthoxyvinyl pyridine **I.69**, a été formé avec un rendement modeste (35%).

#### 2.4.3.4 Métathèse de la vinyl pyridine **I.71** avec différents partenaires oléfiniques

La métathèse croisée entre la 2,3-chlorovinyl pyridine **I.71** et différents partenaires oléfiniques a été étudiée. Dans tous les cas, des conversions incomplètes ont été observées et des mélanges composés du substrat de départ, du produit de métathèse et de l'homodimère ont été obtenus (Tableau 25).

Comme précédemment, un rendement moyen a été obtenu pour l'acétate allylique **I.132** et celui-ci s'explique par une étape de purification difficile mais également par une conversion incomplète de **I.71** ( $\tau_c = 80\%$ ) (Tableau 25, entrée 1). En présence d'acrylate de méthyle, une conversion faible de **I.71** (40%) a été obtenue et la formation de l'homodimère **I.71'** a été observée (20%) (Tableau 25, entrée 2). Contrairement à ce qui avait été observé avec les alcools homoallyliques substitués par une pyridine (Tableau 18), le bromure d'allyle **I.96** et l'allyltriméthylsilane **I.97** réagissent avec la pyridine vinylique **I.71** mais de faibles conversions en produits souhaités **I.139-140** ont été obtenues, respectivement de

45% et de 25% (Tableau 25, entrées 3-4). Étonnamment, l'homodimère **I.71'** n'est pas formé lors de la métathèse avec le bromure d'allyle **I.96** (Tableau 25, entrée 4). Signalons que comme avec les pyridines homoallyliques, la métathèse entre **I.71** et l'oléfine **I.98** n'a conduit qu'à très peu de produit de métathèse **I.141** et celui-ci a été obtenu en mélange avec **I.71'** (Tableau 25, entrée 5).

				
Entrée	Partenaire	Produit	RMN du brut réactionnel <sup>a</sup>	Rendement <sup>b,c</sup>
1	 <b>I.94</b>	 <b>I.132</b>	<b>I.132/I.71</b> 80:20	53%
2	 <b>I.72</b>	 <b>I.131</b>	<b>I.131/I.71/I.71'</b> 40:40:20	-
3	 <b>I.96</b>	 <b>I.139</b>	<b>I.139/I.71</b> 25:75	-
4	 <b>I.97</b>	 <b>I.140</b>	<b>I.140/I.71/I.71'</b> 45:45:10	-
5	 <b>I.98</b>	 <b>I.141</b>	<b>I.141/I.71/I.71'</b> 25:65:10	-

<sup>a</sup>Rapport déterminés sur la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>b</sup>Rendement isolé après purification par chromatographie sur phase inverse. <sup>c</sup>Seul l'isomère (*E*) a été observé et isolé.

Tableau 25

#### 2.4.4 Post-fonctionnalisation

La métathèse croisée permet d'accéder rapidement à des *N*-hétéroaryles fonctionnalisés lorsque ceux-ci sont désactivés. Nous avons souhaité démontrer le potentiel synthétique des produits obtenus en réalisant quelques transformations fonctionnelles.

##### 2.4.4.1 Réduction sélective de la 2-chloropyridine **I.80**

Dans un premier temps, nous avons souhaité nous assurer qu'il était possible de déshalogéner les pyridines obtenues par métathèse. Afin d'éviter la réduction concomitante de la double liaison, les réactions mettant en jeu du dihydrogène ont été écartées et une méthode de déchloration (formate

d'ammonium, Pd/C) décrite par Leroux *et al.*<sup>100</sup> a été examinée. Ces conditions étant connues pour être également capables de réduire des oléfines,<sup>101</sup> des conditions pouvant conduire sélectivement à la coupure de la liaison C—Cl doivent être mises au point.

Malheureusement, malgré plusieurs tentatives d'optimisation (quantité de formate d'ammonium utilisée, température, temps), il n'a pas été possible de former sélectivement la pyridine souhaitée **I.73** de façon reproductible, notamment à cause d'un manque de réactivité. Le meilleur résultat a été obtenu lorsque la 2-chloropyridine **I.74** a été traitée par 2 équiv de formate d'ammonium en présence de 10 mol % de palladium sur charbon à 50 °C dans le méthanol pendant 18 h. Après purification, un mélange de l'oléfine souhaitée **I.73** et de son analogue saturé **I.142** dans un rapport 13:87 a été isolé (Schéma 85).<sup>102</sup> La mise au point d'une méthode de déshalogénation sélective nécessiterait donc une étude plus approfondie. Cependant, ce résultat montre qu'il est possible de couper efficacement la liaison C—Cl. L'atome de chlore peut donc être vu comme une protection temporaire de la pyridine.

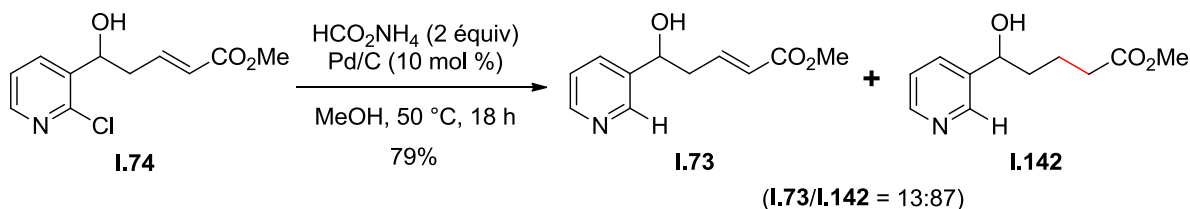


Schéma 85

#### 2.4.4.2 2-Chloropyridine **I.74** et couplage de Suzuki

Outre le fait d'abaisser la basicité de la pyridine, la présence d'un chlore sur le noyau *N*-hétéroaryle permet d'envisager une fonctionnalisation de ce dernier, notamment grâce à des couplages pallado-catalysés.

Un couplage de Suzuki entre **I.74** et l'acide boronique **I.143** a été envisagé et les conditions développées par Waldvogel *et al.* pour effectuer un couplage de Suzuki avec des 2- et 4-chloropyridines.<sup>103</sup> La pyridine **I.74** a été mise en présence de l'acide boronique **I.143**, de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis le mélange a été chauffé à 100 °C dans le dioxane pendant 2 h. Après purification, le biaryle **I.144** a été isolé avec un rendement moyen non-optimisé de 51% (Schéma 86).

<sup>100</sup> Manteau, B.; Genix, P.; Brelot, L.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Giornal, F.; Leuenberger, C.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.

<sup>101</sup> Pour un exemple sélectionné, voir : Paryzek, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, 2023–2026.

<sup>102</sup> Rapport calculé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et qui ne diffère pas du rapport du mélange purifié.

<sup>103</sup> Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. *Synlett* **1999**, 1, 45–48.

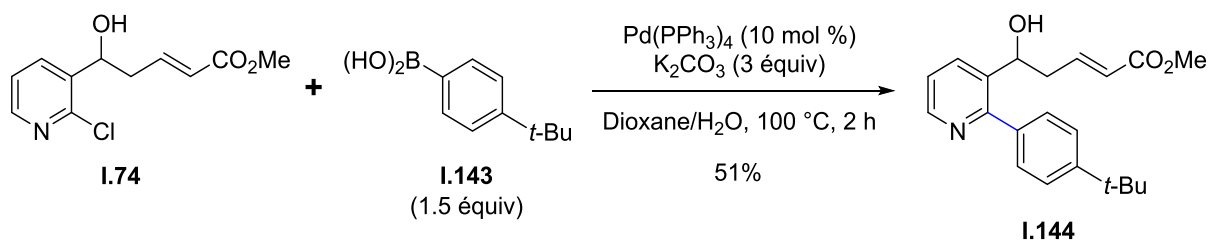


Schéma 86

#### 2.4.4.3 Synthèse d'un précurseur de glycosides par RCM

Signalons que la méthode de CM d'*N*-hétéroaryles que nous avons développé peut également s'appliquer à la RCM de diènes contenant un *N*-hétéroaryle. Par exemple, le diène **I.4d** possédant une 2-chloropyridine a pu être engagé dans une métathèse de fermeture de cycle en présence de **GH-II** dans les conditions optimisées pour fournir la lactone  $\alpha,\beta$ -insaturée **I.145** avec un bon rendement de 61%. La réaction a également été réalisée avec le catalyseur de **G-II** mais celui-ci donne un rendement en **I.145** plus faible de 39%. A noter que la réaction est réalisée dans les conditions optimisées à une concentration molaire de 1 M, ce qui est relativement élevée pour une métathèse de fermeture de cycle où l'on veut favoriser un processus intramoléculaire plutôt qu'un processus intermoléculaire. Le rendement en **I.145** pourrait donc probablement être amélioré par une diminution de la concentration (Schéma 87).

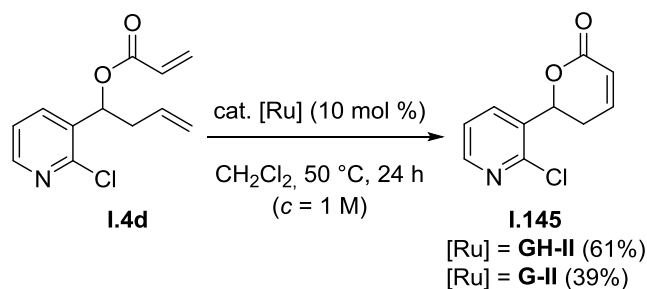


Schéma 87

La lactone  $\alpha,\beta$ -insaturée **I.145** pourrait être le précurseur de glycosides fonctionnalisés possédant un *N*-hétéroaryle en position C6 qui seraient notamment obtenus par des réactions de dihydroxylation et d'époxydation de la double liaison ou par réduction du carbonyle. Il serait également possible d'accéder à des tétrahydropyranes possédant un groupe fonctionnel en position C5 ou un centre quaternaire en position C6 en modifiant la structure du diène (Schéma 88).

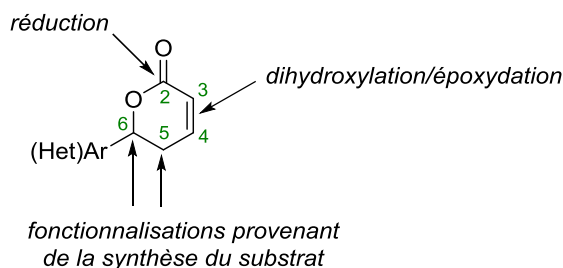


Schéma 88



## 2.5 Conclusion

Une méthode générale d'accès à des *N*-hétéroaryles fonctionnalisés **I.R2** par métathèse croisée a été mise au point grâce à la modulation de la basicité de l'*N*-hétéroaryle du substrat **I.R1** par une substitution appropriée (Schéma 89).

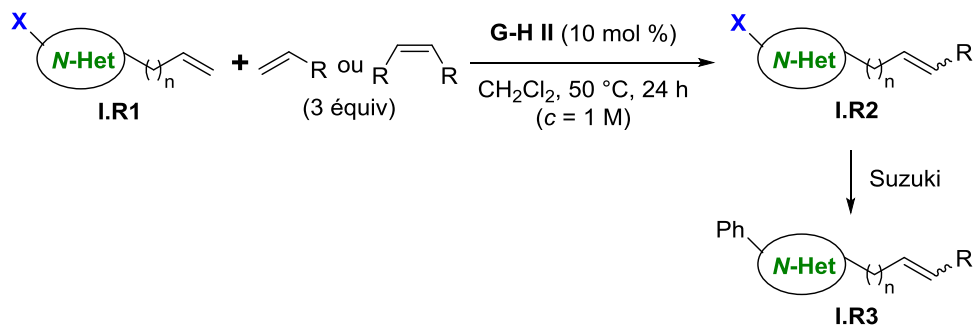


Schéma 89

L'introduction de substituants électro-attracteurs sur des *N*-hétéroaryles permet d'abaisser leur basicité et d'empêcher la désactivation du catalyseur de métathèse. Ainsi, des *N*-hétéroaryles substitués par des groupements oléfiniques variés ont pu être synthétisés par métathèse avec divers partenaires oléfiniques. Les *N*-hétéroaryles vinyliques ou allyliques sont de moins bons partenaires que leurs homologues homoallyliques, en raison d'une isomérisation ou d'une désactivation de la double liaison. Les rendements obtenus sont généralement bons mais il est nécessaire d'utiliser une forte charge catalytique ce qui peut être un inconvénient lors d'une montée en échelle. Enfin, le substituant utilisé pour moduler la basicité de l'*N*-hétéroaryle peut permettre une fonctionnalisation ultérieure en réalisant par exemple des couplages de Suzuki.

# CHAPITRE I :

## Partie expérimentale

# 1 Généralités

## 1.1 Synthèse des produits

Les réactions conduites en milieu anhydre ont été réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme.

L'éther diéthylique ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), le tétrahydrofurane (THF) et le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ont été séchés en utilisant un système de purification MBraun MB SPS-800. Les autres solvants (DMF, benzène, DMSO, MeCN...) ont été utilisés sans purification préalable, sauf indication contraire.

En l'absence d'autres spécifications, les autres produits commerciaux sont utilisés sans précautions particulières.

## 1.2 Purification des produits synthétisés

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice 60F254 Merck. La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe UV (254 nm) ou par action de différents révélateurs : solution de *p*-méthoxybenzaldéhyde dans un mélange  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$  (PAN), solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ . Les purifications par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice Merck-Kieselgel Si60 (230-400 mesh, 40-63  $\mu\text{m}$ ).

## 1.3 Caractérisation des produits synthétisés

Les spectres infra-rouges (FT-IR) ont été enregistrés sur un appareil Bruker TENSOR TM 27 équipé d'un réfractomètre ATR-diamant, sous forme de dépôt direct sur le diamant sans autre précaution. Les spectres sont réalisés dans la zone 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  et les nombres d'onde sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AC400 respectivement à 400 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et à 100 MHz pour le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au pic résiduel du solvant : pour le chloroforme référence à 7,26 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 77,10 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ , pour le benzène une référence à 7,16 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 128,1 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ , pour le méthanol une référence à 3,31 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 49,0 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ , et pour le DMSO une référence à 2,50 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 39,5 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ . La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, quint pour quintuplet et m pour multiplet ou pour une superposition de raies de résonance correspondant à des protons non équivalents. Le préfixe br signifie broad (large, quand le signal est élargi), le suffixe app signifie apparent, le suffixe Arom signifie aromatique et le suffixe Q Arom désigne un carbone quaternaire aromatique. Lorsqu'un produit est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, les données spectrales du diastéréoisomère majoritaire ou des deux diastéréoisomères sont décrites en fonction du rapport entre les deux diastéréoisomères. Dans le cas où les protons des deux diastéréoisomères sont attribuables, un indice est ajouté pour désigner à quel diastéréoisomère le proton appartient (*E* ou *Z* pour les isomères (*E*) et (*Z*), *cis* et *trans* pour les isomères *cis* et *trans*...). Lorsque le mélange de

diastéréoisomères est équimolaire ou quasiment équimolaire, les indices a et b sont utilisés et attribués arbitrairement. Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hz. Les spectres de  $^{13}\text{C}$  sont tracés découplés et la multiplicité des différents signaux a été déterminée par des expériences de DEPT. L'attribution des différents signaux RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  a été réalisée, lorsqu'elle était possible, en utilisant des expériences de RMN à deux dimensions (COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

Les spectres de masse en impact électronique (MS-EI) ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Shimadzu GC/MS (équipé d'une colonne capillaire de 12 m couplée à un spectromètre de masse Shimadzu QP2010S à 70 eV). L'intensité relative des principaux signaux et du pic moléculaire, lorsque celui-ci est visible, sont indiquées. L'absence d'analyses GC/MS pour un composé signifie que le composé n'est pas détectable dans les conditions utilisées (dégradation, polarité...).

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été effectués par le Laboratoire de Spectrométrie de Masse SM3E de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil de mesure de point de fusion Thomas-Hoover à l'aide capillaires ouverts et sont donnés non-corrigés.

Les expériences sous irradiation micro-onde ont été réalisées sur l'appareil Initiator<sup>TM</sup> EXP (0-400W, 2,45 GHz) de Biotage.

## **1.4 Nomenclature**

La nomenclature des composés organiques suit les règles préconisées par l'IUPAC. La numérotation des différents atomes figurant sur les molécules dans cette partie expérimentale ne correspond pas à la nomenclature et n'est utilisée que pour l'attribution des divers signaux des spectres de RMN.

## **1.5 Ordre d'apparition**

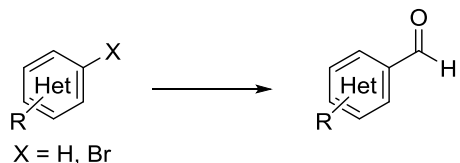
Les molécules seront décrites dans la partie expérimentale selon leur ordre d'apparition dans le manuscrit.

## **1.6 Langue**

Certains des résultats ayant fait l'objet de publications, la partie expérimentale est rédigée en anglais.

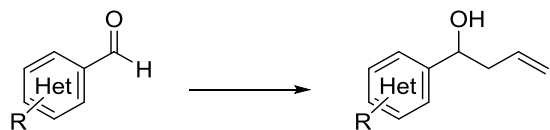
## 2 Procedures and analyses

- General procedure for formylation reaction (**GP-1**) :



To a solution of halide or heterocycle (1 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O or THF (0.1 M) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-butyllithium in hexane (1.05 equiv, 2.5 M) and the resulting mixture was stirred at -78 °C for a time *t*<sub>1</sub>. Methyl formate (2 equiv) was added dropwise at -78 °C and the stirring was continued for a time *t*<sub>2</sub> at -78 °C. The reaction mixture was quenched by pouring into a 1 M NaHSO<sub>4</sub> aqueous solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude product which was directly engaged in the allylation step.

- General procedures for allylation reaction :



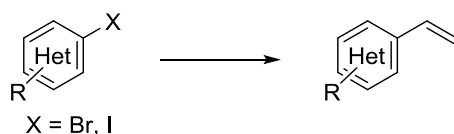
- Grignard addition (**GP-2A**) :

To a solution of aldehyde (1 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O or THF (0.1 M) at -78 °C was added dropwise a solution of the Grignard reagent (1.2 to 2 equiv) in THF. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h and allowed to reach rt over 1 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude product which was purified by flash chromatography.

- Barbier type reaction (**GP-2B**) :

To a solution of the aldehyde (1 equiv) and indium (1.2 equiv) in dry DMF (0.5 M) at 0 °C were added NaI (2 equiv) and allyl bromide (2.3 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 2 h before being diluted with Et<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>O. The mixture was filtered onto a pad of Celite, the phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude product which was purified by flash chromatography.

- General procedures for Stille reaction (**GP-3**) :



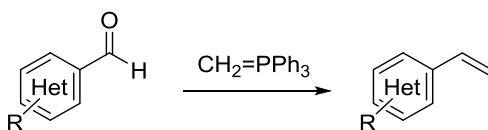
- Method A :

In a microwave vial, to a mixture of bromide (1 equiv) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 equiv) were degazed under vacuum and backfilled with argon three times before dry toluene (0.2M) and tributyl(vinyl)tin (1.2 equiv) were added. The vial was sealed and heated at 90 °C in a sand bath for 16 h. The mixture was filtered onto a small pad of a 9:1 mixture of silica and KF. Concentration under reduced pressure gave a crude product which was purified by flash chromatography.

- Method B :

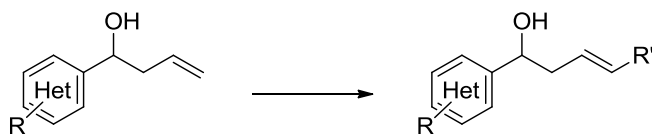
In a microwave vial, to a mixture of halide (1 equiv) and  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.05 equiv) were degazed under vacuum and backfilled with argon three times before addition of dry DMF (0.5-1 M) and tributyl(vinyl)tin (1-1.1 equiv). The vial was sealed and heated at 160 °C under microwave irradiations for 5 min. The mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and  $\text{H}_2\text{O}$ , the phases separated and the aqueous phase extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtrated onto a small pad of silica and KF (9:1) and concentrated under reduced pressure to give a crude product which was purified by flash chromatography.

- General procedure for Wittig reaction (**GP-4**) :



To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (2 equiv) in dry THF (0.2 M) at -30 °C was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.9 equiv). The resulting mixture was stirred for 3 h and then cooled down to -78 °C before a solution of aldehyde (1 equiv) in dry THF (0.5-1 M) was added dropwise to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 2 h and allowed to warm to rt over 1 h. A saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the mixture was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel.

- General procedure for cross metathesis (**GP-5**) :

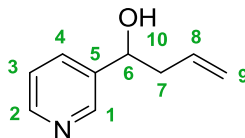


The unsaturated alcohol (1 equiv), the cross-metathesis partner (3 equiv) and Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (0.1 equiv) were introduced in a vial. Dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1M) was added, the vial was flushed with argon, sealed and heated at 50 °C in a sand bath for 24 h. Concentration under reduced pressure gave a crude product which was directly purified by flash chromatography.

---

### 1-(pyridin-3-yl)but-3-en-1-ol (I.3)

---



**Formula :** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

**Mass :** 149.2 g/mol

**I.3** was prepared from 3-pyridinecarboxaldehyde (500 mg, 4.67 mmol, 1 equiv) and allylmagnesium chloride (2.8 mL, 2 M in THF, 1.2 equiv) following **GP-2** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 3:7) gave **I.3** as a dark orange oil (455 mg, 65%).

**IR** (neat) : 3211, 3077, 1642, 1580, 1480, 1427, 1319, 1216, 1187, 1061, 1028 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.47 (brs, 1H, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>), 8.41 (brs, 1H, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>), 7.70 (brd,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.25 (dd,  $J$  = 7.9 Hz, 4.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.16-5.08 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.75 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.58 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 2.53-2.47 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 148.5 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 147.6 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 139.7 (C<sub>5</sub>), 133.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 133.8 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 123.5 (C<sub>3</sub>), 118.9 (C<sub>9</sub>), 71.0 (C<sub>6</sub>), 43.8 (C<sub>7</sub>)

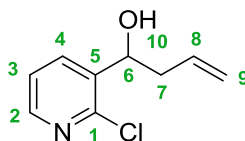
**MS** (EI)  $m/z$  : 130 (2), 109 (7), 108 (100), 106 (4), 81 (2), 80 (33), 79 (2), 78 (12), 55 (2), 53 (19), 52 (5), 51 (10), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> : 150.0913 found : 150.0914

---

### 1-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.4a)

---



**Formula :** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO

**Mass :** 183.1 g/mol

**I.4a** was prepared from 2-chloro-3-pyridinecarboxaldehyde (500 mg, 3.53 mmol, 1 equiv) and allylmagnesium chloride (2.6 mL, 2 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-2** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.4a** as a yellowish oil (533 mg, 82%).

**IR** (neat) : 3328, 3076, 1719, 1641, 1568, 1408, 1341, 1186, 1114, 1052 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.28 (brs, 1H, H<sub>2</sub>), 7.93 (brd,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.27 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.86 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.24-5.15 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 5.09 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 3.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.68 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.39 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 2.34 (dt<sub>app</sub>,  $J$  = 14.2 Hz, 8.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 148.7 (C<sub>1</sub>), 148.3 (C<sub>2</sub>), 138.0 (C<sub>5</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 133.6 (C<sub>8</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 119.5 (C<sub>9</sub>), 69.0 (C<sub>6</sub>), 41.8 (C<sub>7</sub>)



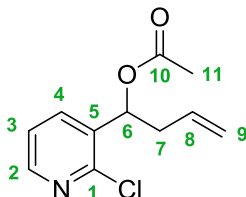
**MS** (EI)  $m/z$  : 144 (31), 143 (7), 142 (100), 140 (2), 112 (3), 107 (4), 106 (52), 79 (4), 78 (55), 77 (5), 76 (5), 63 (2), 52 (9), 51 (30), 50 (7)

**HRMS** : Calculated for  $C_9H_{11}ClNO$   $[M+H]^+$  : 184.0524 found : 184.0523

---

**1-(2-chloropyridin-3-yl)but-3-en-1-yl acetate (1.4b)**

---



**Formula** :  $C_{11}H_{12}ClNO_2$

**Mass** : 225.1 g/mol

To a solution of **1.4a** (150 mg, 0.82 mmol, 1 equiv), pyridine (264  $\mu$ L, 3.27 mmol, 4 equiv) and DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv) in  $CH_2Cl_2$  at 0  $^{\circ}C$  was added dropwise acetic anhydride (153  $\mu$ L, 1.63 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$ , the phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic phases were dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **1.4b** as a colorless oil (177 mg, 96%).

**IR** (neat) : 3079, 1738, 1643, 1566, 1412, 1371, 1347, 1223, 1187, 1122, 1024  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  : 8.33 (m, 1H,  $H_2$ ), 7.72 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.7 Hz, 1H,  $H_4$ ), 7.26 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 5.0 Hz, 1H,  $H_3$ ), 6.14 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 5.0 Hz, 1H,  $H_6$ ), 5.74 (m, 1H,  $H_8$ ), 5.12-5.01 (m, 2H,  $H_9$ ), 2.67 (m, 1H,  $H_7$ ), 2.56 (m, 1H,  $H_7$ ), 2.11 (s, 3H,  $H_{11}$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  : 169.7 ( $C_{10}$ ), 149.1 ( $C_1$ ), 148.8 ( $C_2$ ), 136.2 ( $C_4$ ), 134.8 ( $C_5$ ), 132.3 ( $C_8$ ), 122.7 ( $C_3$ ), 118.9 ( $C_9$ ), 71.3 ( $C_6$ ), 39.1 ( $C_7$ ), 21.0 ( $C_{11}$ )

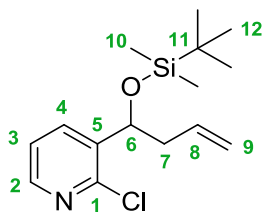
**MS** (EI)  $m/z$  : 186 (3), 184 (10), 144 (32), 143 (7), 142 (100), 130 (9), 128 (3), 106 (8), 103 (4), 78 (9), 77 (9), 76 (4), 52 (3), 51 (9), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for  $C_{11}H_{13}ClNO_2$   $[M+H]^+$  : 226.0629 found : 226.0630

---

**3-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-2-chloropyridine (1.4c)**

---



**Formula** :  $C_{15}H_{24}ClNOSi$

**Mass** : 297.9 g/mol

To a solution of **1.4a** (150 mg, 0.82 mmol, 1 equiv) and imidazole (278 mg, 4.08 mmol, 5 equiv) in DMF at 0 °C was added TBSCl (431 mg, 2.86 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was warmed up to rt and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, the phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 8:2) gave **1.4c** as a colorless oil (227 mg, 93%).

**IR** (neat) : 1642, 1565, 1463, 1409, 1360, 1257, 1185, 1089, 1059, 1004 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.28 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.88 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.26 (dd, *J* = 7.5 Hz, 4.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.81 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.08 (dd, *J* = 6.9 Hz, 4.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.02 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.50 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.36 (dt<sub>app</sub>, *J* = 14.1 Hz, 7.2 Hz, 1H, H<sub>7'</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>10</sub>), -0.11 (s, 3H, H<sub>10'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 148.2 (2C, C<sub>1-2</sub>), 139.1 (C<sub>5</sub>), 137.1 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>8</sub>), 122.7 (C<sub>3</sub>), 118.1 (C<sub>9</sub>), 70.6 (C<sub>6</sub>), 42.9 (C<sub>7</sub>), 25.8 (3C, C<sub>12</sub>), 18.2 (C<sub>11</sub>), -4.8 (C<sub>10</sub>), -4.9 (C<sub>10'</sub>)

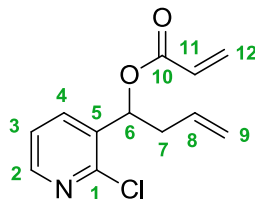
**MS** (EI) *m/z* : 258 (8), 256 (24), 204 (9), 200 (6), 131 (11), 130 (100), 115 (7), 103 (6), 95 (9), 93 (25), 77 (8), 75 (19), 73 (75), 59 (10)

**HRMS** : Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>ClNOSi [M+H]<sup>+</sup> : 298.1389 found : 298.1390

---

### 1-(2-chloropyridin-3-yl)but-3-en-1-yl acrylate (**1.4d**)

---



**Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass** : 237.8 g/mol

To a solution of **1.4a** (200 mg, 1.09 mmol, 1 equiv) and triethylamine (454 μL, 3.27 mmol, 3 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0 °C was added dropwise acryloyl chloride (133 μL, 1.63 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 2 h before being cooled down to 0 °C. Another 2 equiv of triethylamine and 1 equiv of acryloyl chloride were added. The reaction mixture was stirred another 3 h at rt and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **1.4d** as colorless oil (213 mg, 82%).

**IR** (neat) : 1726, 1638, 1566, 1404, 1348, 1296, 1260, 1179, 1122, 1049 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.33 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.72 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.25 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.46 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 6.23-6.13 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>11</sub>), 5.90 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, H<sub>12'</sub>), 5.76 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.12-5.03 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.75-2.56 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 164.8 (s, C<sub>10</sub>), 149.1 (s, C<sub>1</sub>), 148.8 (d, C<sub>2</sub>), 136.1 (d, C<sub>4</sub>), 134.7 (s, C<sub>5</sub>), 132.1 (d, C<sub>8</sub>), 131.8 (t, C<sub>12</sub>), 127.9 (d, C<sub>11</sub>), 122.7 (d, C<sub>3</sub>), 119.0 (t, C<sub>9</sub>), 71.5 (d, C<sub>6</sub>), 39.0 (d, C<sub>7</sub>)

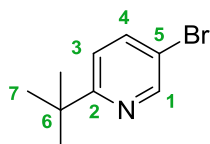
**MS** (EI) *m/z* : 198 (3), 196 (10), 142 (2), 130 (4), 103 (2), 102 (2), 78 (3), 77 (5), 76 (2), 63 (1), 56 (3), 55 (100), 52 (1), 51 (4), 50 (2)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 238.0634 found : 238.0629

---

### 5-Bromo-2-*tert*-butyl-pyridine (I.S-16)

---



**Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN

**Mass** : 214.1 g/mol

To a suspension of dry CuCN (1.26 g, 14.1 mmol, 2 equiv) in dry THF (25 mL) at -78 °C was added dropwise over 30 min *tert*-butylmagnesium chloride (28.2 mL, 1 M in THF, 4 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Then, a solution of 5-bromo-2-iodopyridine (2.0 g, 7.05 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 1 h at -78 °C and then the temperature was raised up to rt overnight. The reaction mixture was quenched with 35% NH<sub>3</sub> aqueous solution, the salts were filtered onto a pad of Celite and washed with Et<sub>2</sub>O. The phases were separated, the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE pure) gave **I.S-16** as a yellow oil (490 mg, 32%).

**IR** (neat) : 1571, 1554, 1479, 1458, 1365, 1283, 1235, 1131, 1097, 1004 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.71 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 168.0 (C<sub>2</sub>), 149.6 (C<sub>1</sub>), 138.7 (C<sub>4</sub>), 120.7 (C<sub>3</sub>), 117.7 (C<sub>5</sub>), 37.4 (C<sub>6</sub>), 30.2 (3C, C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 215 (22), 214 (22), 213 (22), 212 (20), 200 (91), 198 (100), 173 (42), 172 (21), 171 (42), 170 (19), 118 (19), 91 (19), 78 (29), 51 (35), 50 (22)

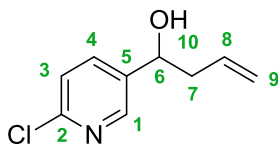
**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN [M+H]<sup>+</sup> : 214.0226 found : 214.0232

Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub><sup>81</sup>BrN [M+H]<sup>+</sup> : 216.0205 found : 216.0210

---

### 1-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.17)

---



**Formula :** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO

**Mass :** 183.1 g/mol

**I.17** was prepared from 6-chloropyridine-3-carboxaldehyde (500 mg, 3.53 mmol, 1 equiv) and allylmagnesium chloride (2.1 mL, 2 M in THF, 1.2 equiv) following procedure **GP-2A** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.17** as a yellow oil (470 mg, 72%).

**IR** (neat) : 3328, 3078, 1641, 1587, 1568, 1458, 1384, 1326, 1102, 1027 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.33 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.31 (brd,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.24-5.12 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.79 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.61-2.33 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 150.5 (C<sub>2</sub>), 147.6 (C<sub>1</sub>), 138.2 (C<sub>5</sub>), 136.6 (C<sub>4</sub>), 133.2 (C<sub>8</sub>), 124.1 (C<sub>3</sub>), 119.7 (C<sub>9</sub>), 70.3 (C<sub>6</sub>), 43.8 (C<sub>7</sub>)

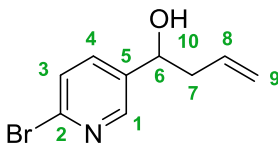
**MS** (EI)  $m/z$  : 144 (31), 143 (8), 142 (100), 104 (6), 114 (3), 112 (5), 85 (3), 79 (6), 78 (70), 77 (3), 76 (5), 53 (3), 52 (7), 51 (19), 50 (8)

**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup> : 184.0524 found : 184.0528

---

### 1-(6-Bromo-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.18)

---



**Formula :** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO

**Mass :** 228.1 g/mol

**I.18** was prepared from 2,5-dibromopyridine (1.0 g, 4.22 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 2 equiv, THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2) gave **I.18** as a yellow oil (374 mg, 39% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3327, 3077, 1641, 1580, 1563, 1454, 1377, 1325, 1085, 1025 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.29 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.58 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.45 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.76 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.22-5.11 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.76 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 5.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.64 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 2.55-2.40 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 148.1 (C<sub>1</sub>), 141.0 (C<sub>2</sub>), 138.7 (C<sub>5</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 133.2 (C<sub>8</sub>), 127.9 (C<sub>3</sub>), 119.7 (C<sub>9</sub>), 70.3 (C<sub>6</sub>), 43.7 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 189 (5), 188 (69), 187 (6), 186 (76), 158 (3), 106 (4), 79 (18), 78 (100), 77 (7), 76 (6), 55 (4), 53 (6), 52 (16), 51 (28), 50 (11)

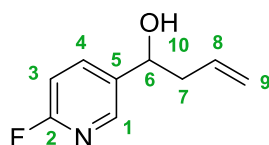
**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrNO [M+H]<sup>+</sup> : 228.0019 found : 228.0015

Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub><sup>81</sup>BrNO [M+H]<sup>+</sup> : 229.9998 found : 229.9999

---

### 1-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.19)

---



**Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FNO

**Mass** : 167.2 g/mol

**I.19** was prepared from 2-fluoro-5-bromopyridine (500 mg, 2.84 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 2 equiv, Et<sub>2</sub>O). Two consecutive purifications by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.19** as a yellow oil (70 mg, 15% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3347, 3078, 1642, 1599, 1484, 1399, 1249, 1122, 1058, 1029 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.17 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.82 (td<sub>app</sub>, *J* = 8.1 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.92 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (ddt, *J* = 16.8 Hz, 10.3 Hz, 7.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.22-5.13 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.59 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.48 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.33 (brs, 1H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 163.1 (d, *J* = 238.1 Hz, C<sub>2</sub>), 145.4 (d, *J* = 14.6 Hz, C<sub>1</sub>), 139.0 (d, *J* = 8.0 Hz, C<sub>4</sub>), 136.8 (d, *J* = 4.2 Hz, C<sub>5</sub>), 133.3 (C<sub>8</sub>), 119.7 (C<sub>9</sub>), 109.4 (d, *J* = 37.4 Hz, C<sub>3</sub>), 70.3 (C<sub>6</sub>), 43.9 (C<sub>7</sub>)

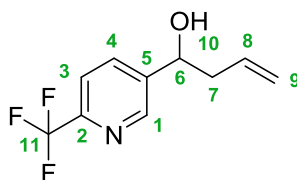
**MS** (EI) *m/z* : 148 (1), 127 (7), 126 (100), 124 (5), 98 (7), 96 (7), 79 (2), 78 (40), 76 (3), 70 (3), 69 (3), 57 (2), 52 (2), 51 (10), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> : 168.0819 found : 168.0819

---

### 1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.20)

---



**Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO

**Mass** : 217.2 g/mol

To a solution of *n*-butyllithium (1.08 mL, 2.15 M in hexane, 1.05 equiv) in dry toluene (2.8 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of 5-bromo-2-(trifluoromethyl)pyridine (500 mg, 2.21 mmol, 1 equiv) and

the resulting mixture was stirred at -78 °C for 20 min. Then, a solution of methyl formate (275  $\mu$ L, 4.43 mmol, 2 equiv) in dry THF (0.4 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another 10 min. Work up was done following procedure **GP-1** and the crude aldehyde was engaged in the next step following procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 2 equiv, THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 6:4) gave **I.20** as a yellow oil (112 mg, 25% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3361, 1583, 1434, 1643, 1399, 1334, 1176, 1133, 1085, 1029  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.69 (brs, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.90 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.80 (dddd,  $J$  = 17.0 Hz, 10.3 Hz, 7.8 Hz, 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.26-5.16 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 4.89 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.63-2.43 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 2.33 (brs, 1H,  $\text{H}_{10}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 148.1 ( $\text{C}_1$ ), 147.3 (q,  $J$  = 34.5 Hz,  $\text{C}_2$ ), 142.4 ( $\text{C}_5$ ), 134.9 ( $\text{C}_4$ ), 132.9 ( $\text{C}_8$ ), 121.6 (q,  $J$  = 270.2 Hz,  $\text{C}_{11}$ ), 120.3 ( $\text{C}_9$ ), 120.1 ( $\text{C}_3$ ), 70.4 ( $\text{C}_6$ ), 43.9 ( $\text{C}_7$ )

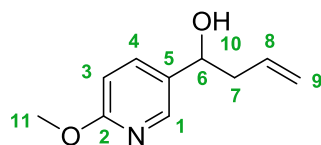
**MS** (EI)  $m/z$  : 177 (9), 176 (100), 174 (6), 146 (6), 129 (3), 128 (44), 101 (2), 79 (3), 78 (27), 77 (2), 75 (3), 69 (5), 52 (4), 51 (11), 50 (4)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 218.0787 found : 218.0787

---

### 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (**I.21**)

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

**Mass** : 179.2 g/mol

**I.21** was prepared from 2-methoxy-5-bromopyridine (500 mg, 2.66 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $t_1$  = 20 min,  $t_2$  = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 2 equiv,  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.21** as a yellow oil (107 mg, 23% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3357, 3077, 1641, 1608, 1574, 1493, 1395, 1285, 1125, 1026  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.85 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.35 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.48 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.52 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 4.94-4.87 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$ ), 4.45 ( $t_{\text{app}}$ ,  $J$  = 6.5 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.24 ( $t_{\text{app}}$ ,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 1.90-1.79 (brs, 1H,  $\text{H}_{10}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 163.9 ( $\text{C}_2$ ), 144.7 ( $\text{C}_1$ ), 136.7 ( $\text{C}_4$ ), 134.0 ( $\text{C}_8$ ), 131.9 ( $\text{C}_5$ ), 119.0 ( $\text{C}_9$ ), 110.9 ( $\text{C}_3$ ), 70.9 ( $\text{C}_6$ ), 53.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 43.6 ( $\text{C}_7$ )

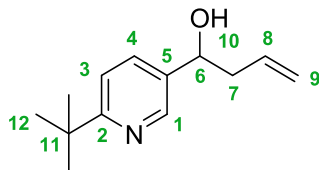
**MS** (EI)  $m/z$  : 160 (4), 139 (8), 138 (100), 136 (4), 110 (4), 109 (7), 95 (22), 78 (8), 68 (4), 67 (6), 65 (4), 55 (4), 53 (7), 52 (4), 51 (6)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 180.1019 found : 180.1020

---

### 1-(6-tert-Butyl-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.22)

---



**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO

**Mass :** 205.3 g/mol

**I.22** was prepared from **I.S-16** (480 mg, 2.24 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 2 equiv, THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2) gave **I.22** as a yellow oil (300 mg, 65% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3271, 3079, 1642, 1601, 1568, 1487, 1364, 1298, 1128, 1059 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.65 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.81 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.22-5.14 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.76 (dd, *J* = 7.7 Hz, 5.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.55-2.47 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.34 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 1.36 (s, 9H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 168.7 (C<sub>2</sub>), 146.6 (C<sub>1</sub>), 136.0 (C<sub>5</sub>), 134.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 134.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 119.1 (C<sub>9</sub>), 119.0 (C<sub>3</sub>), 71.0 (C<sub>6</sub>), 43.6 (C<sub>7</sub>), 37.3 (C<sub>11</sub>), 30.3 (3C, C<sub>12</sub>)

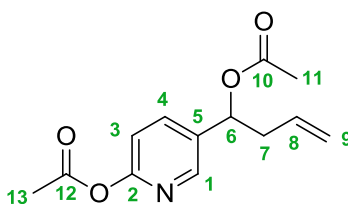
**MS** (EI) *m/z* : 205 (10), 190 (15), 165 (11), 164 (100), 163 (12), 162 (7), 149 (28), 148 (30), 122 (17), 120 (6), 119 (7), 95 (13), 91 (8), 78 (7), 77 (7)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> : 206.1539 found : 206.1542

---

### 5-(1-acetoxybut-3-en-1-yl)pyridin-2-yl acetate (I.26)

---



**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

**Mass :** 249.3 g/mol

To a solution of 2-hydroxy-5-bromopyridine (1.0 g, 5.75 mmol, 1 equiv) and Et<sub>3</sub>N (1.1 mL, 8.05 mmol, 1.4 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) at 0 °C was added dropwise TBSOTf (1.5 mL, 6.52 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed twice with cold water. The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude TBS-protected pyridinone was then engaged in a formylation reaction following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min).

Finally, the crude aldehyde was dissolved in dry THF (60 mL), cooled down to -78 °C and allylmagnesium chloride (4.3 mL, 2 M in THF, 1.5 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C and allowed to reach rt over 1 h. The reaction mixture was cooled down to 0 °C and acetic anhydride (1.6 mL, 17.1 mmol, 3 equiv) was added dropwise. After stirring overnight, a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 5:5 to pure EA) gave **I.26** as a yellow oil (347 mg, 24% over 3 steps).

**IR** (neat) : 1766, 1737, 1662, 1596, 1480, 1433, 1370, 1230, 1179, 1015 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.36 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.75 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.84 (t<sub>app</sub>, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.68 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.12-5.04 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.68 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.55 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.34 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.07 (s, 3H, H<sub>11</sub>)

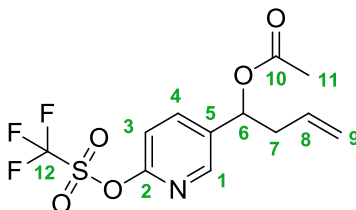
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.1 (C<sub>10</sub>), 169.0 (C<sub>12</sub>), 157.5 (C<sub>2</sub>), 147.1 (C<sub>1</sub>), 138.1 (C<sub>4</sub>), 134.2 (C<sub>5</sub>), 132.3 (C<sub>3</sub>), 119.1 (C<sub>9</sub>), 116.1 (C<sub>8</sub>), 72.3 (C<sub>6</sub>), 40.4 (C<sub>7</sub>), 21.3 (C<sub>13</sub>), 21.1 (C<sub>11</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 272.0893 found : 272.0897

---

**1-(6-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyridin-3-yl)but-3-en-1-yl acetate (I.27)**

---



**Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass** : 339.3 g/mol

To a solution of **I.26** (340 mg, 1.36 mmol, 1 equiv) in MeOH (30 mL) was added 35% HCl (0.3 mL, 3.3 mmol, 2.4 equiv) and the resulting mixture was stirred for 2 h at rt before being concentrated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in pyridine (1.5 mL), cooled down to 0 °C and Tf<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.36 mmol, 1 equiv) was added. The resulting mixture was stirred 10 min at 0 °C and 20 min at rt. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and the phases were separated. The organic phase was washed with 1 M CuSO<sub>4</sub> aqueous solution, brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.27** as a yellow oil (71 mg, 17% over 2 steps).

**IR** (neat) : 1742, 1594, 1471, 1421, 1373, 1207, 1164, 1135, 1022 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.84 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.67 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.15-5.04 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.67 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.56 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.10 (s, 3H, H<sub>11</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.0 (C<sub>10</sub>), 155.4 (C<sub>2</sub>), 147.2 (C<sub>1</sub>), 139.5 (C<sub>8</sub>), 136.7 (C<sub>5</sub>), 131.8 (C<sub>4</sub>), 119.6 (C<sub>9</sub>), 118.6 (q, *J* = 321.2 Hz, C<sub>12</sub>), 114.9 (C<sub>3</sub>), 72.0 (C<sub>6</sub>), 40.4 (C<sub>7</sub>), 21.1 (C<sub>11</sub>)

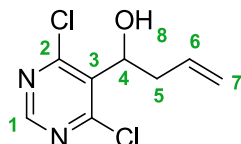
MS (EI) *m/z* : 258 (5), 257 (9), 256 (100), 146 (5), 123 (6), 119 (6), 106 (15), 91 (14), 79 (4), 78 (7), 77 (4), 69 (26), 66 (4), 65 (10), 51 (8)

HRMS : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 340.0461 found : 340.0462

---

### 1-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)but-3-en-1-ol (I.29)

---



Formula : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

Mass : 218.1 g/mol

**I.29** was prepared from 4,6-dichloropyrimidine-5-carboxaldehyde (500 mg, 2.83 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-2B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.29** as a yellow oil (489 mg, 79%).

IR (neat) : 3395, 3079, 1642, 1515, 1415, 1332, 1204, 1159, 1129, 1054 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.68 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.81 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.40 (dd, *J* = 8.5 Hz, 6.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.20-5.12 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.85 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.80 (m, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>8</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 160.9 (2C, C<sub>2</sub>), 156.5 (C<sub>1</sub>), 132.6 (C<sub>3</sub>), 132.5 (C<sub>6</sub>), 119.6 (C<sub>7</sub>), 69.7 (C<sub>4</sub>), 39.3 (C<sub>5</sub>)

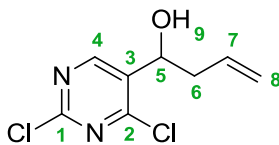
MS (EI) *m/z* : 181 (10), 179 (62), 178 (6), 177 (100), 143 (9), 141 (28), 115 (5), 113 (8), 88 (17), 87 (6), 86 (52), 85 (5), 80 (4), 52 (10), 51 (9)

HRMS : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : 219.0086 found : 219.0085

---

### 1-(2,4-dichloropyrimidin-5-yl)but-3-en-1-ol (I.32)

---



Formula : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

Mass : 218.1 g/mol

**I.32** was prepared from 2,4-dichloro-5-iodopyrimidine (700 mg, 2.55 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, *t*<sub>1</sub> = 20 min, *t*<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2B**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.32** as a yellow oil (120 mg, 22% over 2 steps).

IR (neat) : 3392, 1647, 1558, 1523, 1374, 1344, 1242, 1178, 1134, 1057 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.49 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 5.57 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.03-4.90 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 4.80 (dd, *J* = 8.1 Hz, 3.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.45 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.25 (brs, 1H, H<sub>9</sub>), 2.11 (m, 1H, H<sub>6'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 159.6 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 159.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 159.0 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>3</sub>), 132.4 (C<sub>7</sub>), 120.7 (C<sub>8</sub>), 67.6 (C<sub>5</sub>), 41.5 (C<sub>6</sub>)

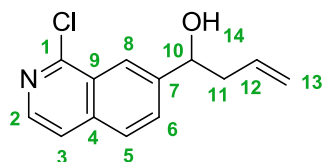
**MS** (EI) *m/z* : 181 (10), 180 (4), 179 (64), 178 (7), 177 (100), 143 (15), 141 (46), 114 (10), 86 (4), 77 (5), 64 (4), 62 (8), 53 (8), 52 (52), 51 (12)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : 219.0086 found : 219.0085

---

### 1-(1-chloroisoquinolin-7-yl)but-3-en-1-ol (I.35)

---



**Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO

**Mass** : 233.7 g/mol

**I.35** was prepared from 7-bromo-1-chloroisoquinoline (500 mg, 2.06 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (THF, *t*<sub>1</sub> = *t*<sub>2</sub> = 1 h) and procedure **GP-2B**. Two successive purifications by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.35** as an oil (80 mg, 21% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3331, 3074, 1640, 1589, 1551, 1436, 1303, 1228, 1161, 1057 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.21-8.09 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>8</sub>), 7.80-7.66 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>5</sub> or H<sub>6</sub>), 7.49 (m, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>5</sub> or H<sub>6</sub>), 5.80 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 5.19-5.07 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.95 (dd, *J* = 7.5 Hz, 5.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.21 (brs, 1H, H<sub>14</sub>), 2.64-2.48 (m, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 151.4 (C<sub>1</sub>), 144.9 (C<sub>7</sub> or C<sub>4</sub>), 141.1 (C<sub>2</sub>), 137.1 (C<sub>7</sub> or C<sub>4</sub>), 133.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>12</sub>), 129.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>12</sub>), 127.2 (C<sub>5</sub>), 126.7 (C<sub>9</sub>), 122.8 (C<sub>8</sub>), 120.6 (C<sub>3</sub>), 118.9 (C<sub>13</sub>), 72.9 (C<sub>10</sub>), 43.8 (C<sub>11</sub>)

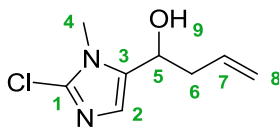
**MS** (EI) *m/z* : 194 (29), 193 (11), 192 (90), 166 (5), 164 (17), 129 (14), 128 (100), 127 (6), 126 (5), 102 (8), 101 (20), 77 (14), 76 (5), 75 (8), 51 (7)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> : 256.0500 found : 256.0504

---

### 1-(2-Chloro-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-but-3-en-1-ol (I.41)

---



**Formula** : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O

**Mass** : 186.6 g/mol

To a solution of 1-methylimidazole (4.8 mL, 60.2 mmol, 1 equiv) in dry THF (60 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (24.3 mL, 2.5 M in hexane, 1 equiv) over 30 min. Then, a solution of CCl<sub>4</sub> (6.2 mL, 64.0

mmol, 1.05 equiv) in dry THF (60 mL) was added dropwise at -78 °C over 30 min. After 30 min of stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O and water. The mixture was filtered on Celite with Et<sub>2</sub>O as eluent and the phases were separated. The organic phase was washed with 1 M aqueous HCl solution. The combined aqueous phases were neutralized by adding saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> until pH=7-8 and reextracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure.

The crude product was engaged in the next steps following procedure **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride, 2 M in THF, 1.5 equiv, THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.41** as a white solid (640 mg, 18% over 3 steps).

**Mp** : 96 °C

**IR** (neat) : 3240, 1642, 1563, 1479, 1423, 1382, 1336, 1268, 1120, 1058 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, MeOD) δ : 6.85 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.87 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.20-5.06 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 4.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 2.72-2.57 (m, 2H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, MeOD) δ : 137.5 (C<sub>1</sub>), 135.5 (C<sub>7</sub>), 133.9 (C<sub>3</sub>), 125.6 (C<sub>2</sub>), 118.1 (C<sub>8</sub>), 65.7 (C<sub>5</sub>), 40.8 (C<sub>6</sub>), 31.9 (C<sub>4</sub>)

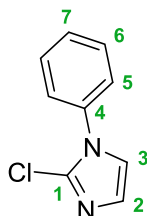
**MS** (EI) *m/z* : 169 (9), 168 (9), 167 (22), 147 (35), 146 (10), 145 (100), 117 (15), 82 (19), 81 (9), 77 (11), 76 (13), 65 (10), 56 (15), 54 (9), 53 (11)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> : 209.0452 found : 209.0453

---

### 2-chloro-1-phenyl-1H-imidazole (I.43)

---



**Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>

**Mass** : 178.6 g/mol

To a solution of 1-phenylimidazole (970 mg, 6.73 mmol, 1 equiv) in dry THF (40 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (3.0 mL, 2.35 M in hexane, 1.05 equiv) over 30 min and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h. Then, a solution of CCl<sub>4</sub> (714 μL, 7.40 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (30 mL) was added dropwise over 30 min and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 2 h. The reaction mixture was warmed up to rt before adding water (2 equiv) and the mixture was filtered on a pad of Celite with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent. Concentration under reduced pressure and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:0 to 98:2) gave **I.43** as a yellow oil (481 mg, 40%).

**IR** (neat) : 3112, 3061, 1597, 1498, 1453, 1374, 1299, 1151, 1123, 1095 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.54-7.43 (m, 3H, H<sub>6-7</sub>), 7.40-7.34 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub>), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 136.4 (C<sub>1</sub> or C<sub>4</sub>), 131.9 (C<sub>1</sub> or C<sub>4</sub>), 129.5 (2C, C<sub>6</sub> or C<sub>5</sub>), 128.9 (C<sub>2</sub> or C<sub>7</sub>), 128.7 (C<sub>2</sub> or C<sub>7</sub>), 125.8 (2C, C<sub>6</sub> or C<sub>5</sub>), 122.6 (C<sub>3</sub>)

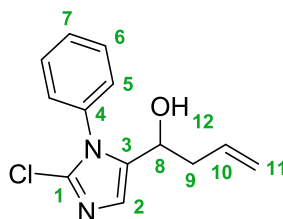
**MS** (EI) *m/z* : 180 (32), 178 (100), 153 (21), 151 (68), 124 (26), 117 (8), 116 (55), 90 (32), 89 (35), 77 (64), 75 (17), 63 (13), 52 (9), 51 (62), 50 (16)

**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 179.0371 found : 179.0373

---

### 1-(2-Chloro-1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)-but-3-en-1-ol (I.44)

---



**Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O

**Mass** : 248.7 g/mol

**I.44** was prepared from **I.43** (470 mg, 2.63 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-1** (THF, *t*<sub>1</sub> = 20 min, *t*<sub>2</sub> = 10 min) and procedure **GP-2A** (allylmagnesium chloride 2 M in THF, 1.5 equiv, THF). Two successive purifications by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 8:2 to 6:4 and PE/EA = 5:5) gave **I.44** as a yellow solid (280 mg, 43% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3363, 3054, 1640, 1597, 1496, 1455, 1401, 1276, 1120, 1066 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, MeOD) δ : 7.62-7.55 (m, 3H, H<sub>6-7</sub>), 7.50-7.27 (brs, 2H, H<sub>5</sub>), 7.06 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.73 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5.06-4.97 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 4.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.53-2.39 (m, 2H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, MeOD) δ : 139.1 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 136.0 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 135.2 (C<sub>10</sub>), 133.9 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 131.0 (C<sub>7</sub>), 130.7 (2C, C<sub>6</sub>), 129.4 (2C, C<sub>5</sub>), 126.2 (C<sub>2</sub>), 118.2 (C<sub>11</sub>), 65.7 (C<sub>8</sub>), 41.3 (C<sub>9</sub>)

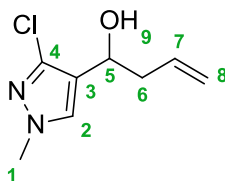
**MS** (EI) *m/z* : 209 (34), 208 (17), 207 (100), 195 (7), 189 (10), 144 (8), 118 (9), 117 (15), 116 (12), 91 (11), 89 (8), 78 (13), 77 (47), 65 (8), 51 (26)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> : 271.0609 found : 271.0611

---

### 3-(chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)but-3-en-1-ol (I.45)

---



**Formula** : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O

**Mass** : 186.6 g/mol

In a sealed tube, phosphorus(V) oxychloride (1.3 mL, 14.3 mmol, 7 equiv) was added dropwise to DMF (0.47 mL, 6.1 mmol, 3 equiv) at -15 °C, then 1-methyl-1H-pyrazol-3-ol (200 mg, 2.0 mmol, 1 equiv) was added in one portion and the vial was sealed. The resulting mixture was refluxed for 2.5 h. The reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O, quenched with a 10 M NaOH aqueous solution (until pH = 8-9) and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure.

The crude aldehyde (148 mg, 1.02 mmol, 1 equiv) was engaged in an allylation reaction with allylmagnesium chloride (161 µL, 2 M in THF, 1.5 equiv) following procedure **GP-2A** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 6:4 to 5:5) gave **I.45** as yellow oil (144 mg, 46% over 2 steps).

**IR** (neat) : 3362, 3078, 1642, 1558, 1405, 1314, 1174, 1094, 1054, 1002 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.32 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.56 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.22-5.12 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 4.74 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.57 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.48 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 136.5 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>7</sub>), 129.7 (C<sub>2</sub>), 121.5 (C<sub>3</sub>), 118.8 (C<sub>8</sub>), 65.0 (C<sub>5</sub>), 42.1 (C<sub>6</sub>), 39.6 (C<sub>1</sub>)

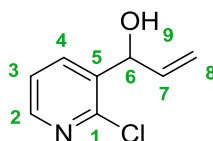
**MS** (EI) *m/z* : 168 (10), 147 (31), 146 (7), 145 (100), 143 (8), 133 (20), 118 (6), 117 (6), 92 (15), 81 (6), 78 (6), 76 (14), 65 (8), 54 (6), 51 (6)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : 187.0633 found : 187.0633

---

### 1-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-prop-2-en-1-ol (**I.51**)

---



**Formula** : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO

**Mass** : 169.6 g/mol

**I.51** was prepared from 2-chloro-3-pyridinecarboxaldehyde (500 mg, 3.53 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (5.3 mL, 1M, 1.5 equiv) following **GP-1** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.51** as a yellowish oil (460 mg, 77%).

**IR** (neat) : 3289, 2896, 1640, 1568, 1405, 1259, 1187, 1118, 1069, 1034 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.30 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.92 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.28 (dd, *J* = 7.6 Hz, 4.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.99 (ddd, *J* = 17.1 Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.62-5.54 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.42 (dt, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.26 (dt, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 2.60-2.43 (brs, 1H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 149.3 (C<sub>1</sub>), 148.6 (C<sub>2</sub>), 137.6 (C<sub>4</sub> or C<sub>7</sub>), 136.8 (C<sub>5</sub>), 136.7 (C<sub>4</sub> or C<sub>7</sub>), 123.1 (C<sub>3</sub>), 116.7 (C<sub>8</sub>), 71.0 (C<sub>6</sub>)

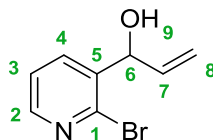
**MS** (EI) *m/z* : 168 (28), 142 (21), 140 (24), 134 (86), 133 (31), 132 (27), 106 (63), 104 (51), 79 (39), 78 (100), 77 (36), 55 (23), 52 (25), 51 (64), 50 (26)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup> : 170.0367 found : 170.0373

---

### 1-(2-Bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-en-1-ol (I.52)

---



**Formula** : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO

**Mass** : 214.1 g/mol

**I.52** was prepared from 2-bromo-3-pyridinecarboxaldehyde (1.0g, 5.38 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (10.8 mL, 1M, 2 equiv) following **GP-1** (THF). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2) gave **I.52** as a yellowish oil (1.1 g, 97%).

**IR** (neat) : 3299, 2923, 2853, 1639, 1561, 1400, 1260, 1182, 1110, 1033 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 8.26 (dd,  $J$  = 4.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.87 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.30 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.99 (ddd,  $J$  = 17.1 Hz, 10.4 Hz, 5.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.55 (dt,  $J$  = 5.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.43 (dt,  $J$  = 17.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.26 (dt,  $J$  = 10.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 2.94-2.35 (brs, 1H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 149.1 (C<sub>2</sub>), 142.0 (C<sub>1</sub>), 139.2 (C<sub>5</sub>), 137.6 (C<sub>4</sub> or C<sub>7</sub>), 136.7 (C<sub>4</sub> or C<sub>7</sub>), 123.4 (C<sub>3</sub>), 116.7 (C<sub>8</sub>), 72.6 (C<sub>6</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 214 (21), 212 (22), 134 (100), 133 (47), 132 (23), 106 b(93), 105 (21), 104 (41), 79 (40), 78 (96), 77 (32), 55 (21), 52 (26), 51 (57), 20 (22)

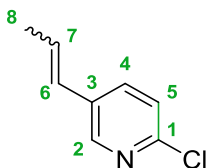
**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrNO [M+H]<sup>+</sup> : 213.9862 found : 213.9863

Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>BrNO [M+H]<sup>+</sup> : 215.9842 found : 215.9842

---

### 2-chloro-5-(prop-1-en-1-yl)pyridine (I.54')

---



**Formula** : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN

**Mass** : 153.0 g/mol

In a microwave vial, 5-bromo-2-chloropyridine (300 mg, 1.56 mmol, 1 equiv) and (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (109 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv) were degazed under vacuum and backfilled with argon three times before dry DMF (7 mL) and allyltributyltin (0.58 mL, 1.87 mmol, 1.2 equiv) were added. The vial was sealed and heated at 160 °C under microwaves irradiations for 1 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>O, the phases separated and the aqueous phase extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtrated onto a small pad of silica and KF (9:1) and concentrated under reduced pressure. Purification by flash

chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2 to 95:5) gave **I.54'** (86 mg, 36%) as a colorless oil and as a 9:1 *trans/cis* ratio.

**IR** (neat) : 1656, 1580, 1556, 1461, 1369, 1300, 1211, 1138, 1104, 1020 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.30 (brd, *J* = 2.3 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-2</sub>), 8.28 (brd, *J* = 2.3 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-2</sub>), 7.60 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.4 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-4</sub>), 7.55 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.4 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-4</sub>), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-5</sub>), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-5</sub>), 6.30 (m, 2H, H<sub>6-7</sub>), 1.90 (d<sub>app</sub>, *J* = 5.1 Hz, 2.7H, H<sub>(E)-8</sub>), 1.87 (dd<sub>app</sub>, *J* = 7.3 Hz, 1.9 Hz, 0.3H, H<sub>(Z)-8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 149.7 (C<sub>(Z)-1</sub>), 149.3 (C<sub>(E)-1</sub>), 147.5 (C<sub>2</sub>), 138.6 (C<sub>(Z)-4</sub>), 135.1 (C<sub>(E)-4</sub>), 132.5 (C<sub>3</sub>), 130.1 (C<sub>(Z)-6</sub> or C<sub>(Z)-7</sub>), 129.2 (C<sub>(E)-6</sub> or C<sub>(E)-7</sub>), 126.3 (C<sub>(E)-6</sub> or C<sub>(E)-7</sub>), 125.1 (C<sub>(Z)-6</sub> or C<sub>(Z)-7</sub>), 124.0 (C<sub>(E)-5</sub>), 123.7 (C<sub>(Z)-5</sub>), 18.7 (C<sub>8</sub>)

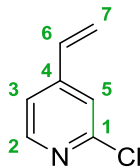
**MS** (EI) *m/z* : 155 (30), 154 (26), 155 (100), 154 (55), 118 (73), 117 (78), 116 (35), 91 (53), 90 (21), 89 (27), 65 (25), 63 (32), 51 (20), 50 (16)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> : 154.0418 found : 154.0417

---

### 2-chloro-4-vinyl pyridine (**I.65**)

---



**Formula** : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN

**Mass** : 139.0 g/mol

**I.67** was prepared from 4-bromo-2-chloropyridine (600 mg, 3.12 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)tin (1.1 mL, 3.74 mmol, 1 equiv) following **GP-3A**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 95:5) gave **I.67** as a colorless oil (265 mg, 61%).

**IR** (neat) : 1741, 1591, 1535, 1466, 1372, 1285, 1237, 1215, 1133, 1084 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.18 (dd, *J* = 5.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.60 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.97 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sub>7'</sub>), 5.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 152.2 (C<sub>1</sub>), 149.9 (C<sub>2</sub>), 147.9 (C<sub>4</sub>), 133.6 (C<sub>6</sub>), 121.3 (C<sub>5</sub>), 120.2 (C<sub>7</sub>), 119.5 (C<sub>3</sub>)

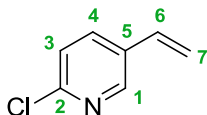
**MS** (EI) *m/z* : 141 (32, [M]<sup>+</sup>), 140 (8), 139 (100, [M]<sup>+</sup>), 105 (8), 104 (94, [M-Cl]<sup>+</sup>), 103 (3), 102 (8), 78 (24), 77 (67), 76 (13), 75 (14), 52 (16), 51 (45), 50 (29)

**HRMS** : Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> : 140.0262 found : 140.0260

---

### 2-chloro-5-vinyl pyridine (I.66)

---



**Formula :** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN

**Mass :** 139.0 g/mol

**I.68** was prepared from 5-bromo-2-chloropyridine (600 mg, 3.12 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)tin (1.1 mL, 3.74 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-3A**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 95:5) gave **I.68** as a colorless oil (300 mg, 69%).

**IR** (neat) : 1633, 1582, 1556, 1460, 1422, 1361, 1286, 1209, 1143, 1100 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.36 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.70 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.66 (dd,  $J$  = 17.6 Hz, 11.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.80 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.41 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 150.4 (C<sub>2</sub>), 148.0 (C<sub>1</sub>), 135.4 (2C, C<sub>4-5</sub>), 132.2 (C<sub>6</sub>), 124.2 (C<sub>3</sub>), 117.1 (C<sub>7</sub>)

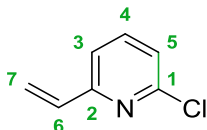
**MS** (EI)  $m/z$  : 141 (31), 140 (10), 139 (100), 105 (6), 104 (69), 103 (3), 102 (10), 78 (22), 77 (52), 76 (11), 75 (14), 52 (13), 51 (38), 50 (24)

**HRMS** : Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> : 140.0262 found : 140.0259

---

### 2-chloro-6-vinylpyridine (I.67)

---



**Formula :** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN

**Mass :** 139.0 g/mol

**I.67** was prepared from 2-chloro-6-bromopyridine (300 mg, 1.60 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)tin (550  $\mu$ L, 1.87 mmol, 1 equiv) following **GP-3A**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 95:5) gave **I.67** as a colorless oil (177 mg, 81%).

**IR** (neat) : 1581, 1553, 1442, 1413, 1397, 1216, 1162, 1137, 1083, 1042 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.23 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>5</sub>), 7.19 (d,  $J$  = 7.7 Hz, H<sub>3</sub> or H<sub>5</sub>), 6.74 (dd,  $J$  = 17.3 Hz, 10.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.25 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.53 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 156.5 (C<sub>2</sub>), 151.3 (C<sub>1</sub>), 139.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>), 135.5 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>), 122.9 (C<sub>5</sub>), 120.0 (C<sub>7</sub>), 119.7 (C<sub>3</sub>)

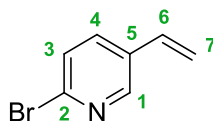
**MS** (EI)  $m/z$  : 141 (39, [M]<sup>+</sup>), 140 (27), 139 (100, [M]<sup>+</sup>), 138 (53), 115 (28), 113 (81), 102 (20), 78 (42), 77 (23), 76 (8), 51 (47), 50 (30)



---

### 2-bromo-5-vinyl pyridine (I.68)

---



**Formula :** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrN

**Mass :** 184.0 g/mol

**I.70** was prepared from 2-bromo-5-iodopyridine (250 mg, 0.88 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)tin (260  $\mu$ L, 0.88 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-3B**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 95:5) gave **I.70** as a colorless oil (98 mg, 60%).

**IR** (neat) : 1632, 1575, 1551, 1455, 1422, 1358, 1302, 1207, 1136, 1085 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.34 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.59 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.64 (dd,  $J$  = 17.7 Hz, 11.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.82 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.42 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 148.5 (C<sub>1</sub>), 141.0 (C<sub>2</sub>), 135.2 (C<sub>4</sub>), 132.5 (C<sub>5</sub>), 132.2 (C<sub>6</sub>), 128.0 (C<sub>3</sub>), 117.2 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 186 (5), 185 (62), 184 (5), 183 (63), 105 (8), 104 (100), 78 (41), 77 (80), 76 (19), 75 (14), 52 (13), 51 (51), 50 (32)

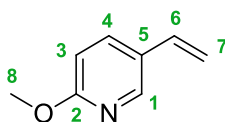
**HRMS** : Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>BrN [M+H]<sup>+</sup> : 183.9756 found : 183.9756

Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>81</sup>BrN [M+H]<sup>+</sup> : 185.9736 found : 185.9735

---

### 2-methoxy-5-vinylpyridine (I.69)

---



**Formula :** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO

**Mass :** 135.1 g/mol

**I.69** was prepared from 5-bromo-2-methoxypyridine (300 mg, 1.60 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)tin (515  $\mu$ L, 1.76 mmol, 1 equiv) following **GP-3B**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 95:5) gave **I.69** as a colorless oil (135 mg, 63%).

**IR** (neat) : 1633, 1600, 1566, 1493, 1370, 1304, 1284, 1256, 1021, 1126, 1021 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 8.11 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.71 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.64 (dd,  $J$  = 17.6 Hz, 11.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.63 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.21 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.94 (s, 3H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 163.8 (C<sub>2</sub>), 145.5 (C<sub>1</sub>), 135.3 (C<sub>4</sub>), 133.0 (C<sub>6</sub>), 126.8 (C<sub>5</sub>), 113.2 (C<sub>7</sub>), 110.9 (C<sub>3</sub>), 53.4 (C<sub>8</sub>)

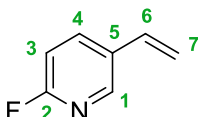
**MS** (EI) *m/z* : 135 (82), 134 (100), 106 (51), 105 (45), 104 (49, [M-OMe]<sup>+</sup>), 79 (12), 78 (33), 77 (18), 65 (32), 64 (13), 63 (17), 52 (14), 51 (22), 50 (11)

**HRMS** : Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> : 136.0755 found : 136.0757

---

### 2-fluoro-5-vinylpyridine (I.70)

---



**Formula** : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FN

**Mass** : 123.1 g/mol

**I.70** was prepared from 2-fluoro-5-bromopyridine (500 mg, 2.84 mmol, 1 equiv) following **GP-1** (Et<sub>2</sub>O, t<sub>1</sub> = 20 min, t<sub>2</sub> = 10 min) and **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 9:1) gave **I.70** as a yellow oil (109 mg, 26% over 2 steps).

**IR** (neat) : 1635, 1586, 1484, 1427, 1372, 1308, 1246, 1125, 1022 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.19 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.85 (td<sub>app</sub>, *J* = 8.2 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.90 (dd, *J* = 8.5 Hz, 3.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.68 (dd, *J* = 17.7 Hz, 11.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.75 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

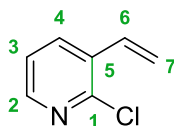
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 163.1 (d, *J* = 240.2 Hz, C<sub>2</sub>), 145.9 (d, *J* = 14.5 Hz, C<sub>1</sub>), 137.8 (d, *J* = 7.9 Hz, C<sub>4</sub>), 132.1 (C<sub>6</sub>), 131.3 (d, *J* = 4.6 Hz, C<sub>5</sub>), 116.0 (C<sub>7</sub>), 109.5 (d, *J* = 37.9 Hz, C<sub>3</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FN [M+H]<sup>+</sup> : 124.0552 found : 124.0557

---

### 2-chloro-3-vinyl pyridine (I.71)

---



**Formula** : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN

**Mass** : 139.0 g/mol

**I.73** was prepared from 2-chloro-3-pyridine carboxaldehyde (3.0 g, 21.2 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.73** as a yellow oil (1.8 g, 62%).

**IR** (neat) : 1628, 1577, 1557, 1451, 1427, 1382, 1274, 1187, 1129, 1064 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.28 (brd, *J* = 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.85 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.22 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.02 (dd, *J* = 17.5 Hz, 11.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.77 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 149.9 (C<sub>1</sub>), 148.6 (C<sub>2</sub>), 135.0 (C<sub>4</sub>), 132.4 (C<sub>5</sub>), 132.0 (C<sub>6</sub>), 122.8 (C<sub>3</sub>), 118.8 (C<sub>7</sub>)

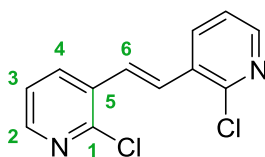
**MS** (EI) *m/z* : 141 (30), 140 (8), 139 (95), 105 (8), 104 (100), 103 (23), 102 (9), 78 (20), 77 (44), 76 (31), 75 (12), 52 (12), 51 (37), 50 (23)

**HRMS** : Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> : 140.0262 found : 140.0260

---

**(*E*)-1,2-bis(2-chloropyridin-3-yl)ethane (I.71')**

---



**Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

**Mass** : 251.1 g/mol

**I.71'** was prepared from **I.71** (100 mg, 0.72 mmol, 1 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 7:3 to 5:5) gave **I.71'** as a white solid (52 mg, 29%).

**IR** (neat) : 1730, 1576, 1557, 1451, 1403, 1288, 1195, 1123, 1062 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.36 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 8.05 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.42 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 7.32 (dd, *J* = 7.7 Hz, 4.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 150.4 (2C, C<sub>1</sub>), 149.1 (2C, C<sub>2</sub>), 135.2 (2C, C<sub>4</sub>), 131.3 (2C, C<sub>5</sub>), 127.7 (2C, C<sub>6</sub>), 123.0 (2C, C<sub>3</sub>)

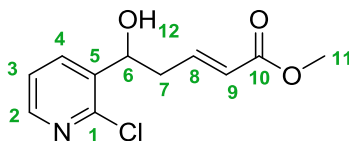
**MS** (EI) *m/z* : 252 (67), 250 (100), 215 (48), 180 (20), 179 (81), 154 (27), 153 (17), 152 (23), 125 (19), 77 (21), 76 (19), 75 (19), 63 (26), 51 (18)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 251.0137 found : 251.0139

---

**(*E*)-methyl 5-(2-chloropyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.74)**

---



**Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Mass** : 241.7 g/mol

**I.74** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (74 μL, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 6:4) gave **I.74** as a brown oil (55 mg, 84%, (*E*)/(*Z*) = 90:10).

**IR** (neat) : 3400, 1719, 1657, 1568, 1436, 1408, 1323, 1273, 1164, 1052  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.30 (brs, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.98 (m, 0.1H,  $\text{H}_{(\text{Z})-4}$ ), 7.95 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 2.0 Hz, 0.9H,  $\text{H}_{(\text{E})-4}$ ), 7.30 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.02 (dt, 15.7 Hz, 7.3Hz, 0.9H,  $\text{H}_{(\text{E})-8}$ ), 6.31 (dt,  $J = 11.4$  Hz, 8.2 Hz, 0.1H,  $\text{H}_{(\text{E})-8}$ ), 6.03 (d,  $J = 11.6$  Hz, 0.1H,  $\text{H}_{(\text{Z})-9}$ ), 5.93 (d,  $J = 15.7$  Hz, 0.9H,  $\text{H}_{(\text{E})-9}$ ), 5.20 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.74 (s, 0.3H,  $\text{H}_{(\text{Z})-11}$ ), 3.73 (s, 2.7H,  $\text{H}_{(\text{E})-11}$ ), 2.77 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.53 (dt<sub>app</sub>,  $J = 14.9$  Hz, 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.44 (brs, 1H,  $\text{H}_{12}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 166.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 148.6 ( $\text{C}_2$ ), 148.5 ( $\text{C}_1$ ), 144.2 ( $\text{C}_8$ ), 137.7 ( $\text{C}_5$ ), 136.3 ( $\text{C}_4$ ), 124.3 ( $\text{C}_9$ ), 123.1 ( $\text{C}_3$ ), 68.9 ( $\text{C}_6$ ), 51.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 39.8 ( $\text{C}_7$ )

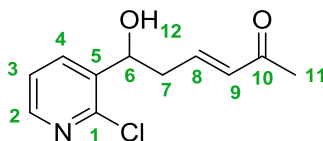
**MS** (EI)  $m/z$  : 144 (32), 143 (8), 142 (100), 106 (38), 101 (5), 100 (61), 85 (5), 78 (40), 77 (5), 76 (3), 69 (35), 68 (34), 52 (7), 51 (24), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 242.0579 found : 242.0578

---

**(E)-6-(2-chloropyridin-3-yl)-6-hydroxyhex-3-en-2-one (I.82)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$

**Mass** : 225.7 g/mol

**I.82** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl vinyl ketone (66  $\mu\text{L}$ , 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 6:4) gave **I.82** as a brown oil (48 mg, 78%).

**IR** (neat) : 3381, 1671, 1626, 1567, 1406, 1361, 1256, 1184, 1121, 1052  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.30 (brs, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.96 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.31 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.86 (dt,  $J = 16.0$  Hz, 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.22 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.77 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.57 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 198.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 148.7 ( $\text{C}_2$ ), 148.5 ( $\text{C}_1$ ), 142.9 ( $\text{C}_8$ ), 137.8 ( $\text{C}_5$ ), 136.3 ( $\text{C}_4$ ), 134.0 ( $\text{C}_9$ ), 123.1 ( $\text{C}_3$ ), 69.0 ( $\text{C}_6$ ), 40.1 ( $\text{C}_7$ ), 27.2 ( $\text{C}_{11}$ )

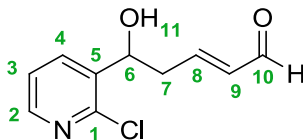
**MS** (EI)  $m/z$  : 144 (29), 143 (14), 142 (100), 141 (13), 140 (11), 106 (47), 105 (11), 84 (72), 78 (58), 77 (19), 76 (13), 69 (85), 52 (15), 51 (49), 50 (17)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 248.0449 found : 248.0448

---

**(E)-5-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-5-hydroxy-pent-2-enal (I.83)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$

**Mass** : 211.7 g/mol

**I.83** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and crotonaldehyde (67  $\mu$ L, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 6:4) gave **I.83** as a brown oil (30 mg, 52%, (*E*)/(*Z*) > 95:5).

**IR** (neat) : 3305, 3052, 1687, 1567, 1409, 1349, 1264, 1182, 1123, 1054  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.52 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 8.32 (br s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.97 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.93 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.19 (dd,  $J$  = 15.7 Hz, 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.27 (dd,  $J$  = 7.9 Hz, 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.88 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.87 (brs, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.69 (m, 1H,  $\text{H}_7$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 194.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 153.6 ( $\text{C}_8$ ), 148.5 ( $\text{C}_2$ ), 148.3 ( $\text{C}_1$ ), 138.0 ( $\text{C}_5$ ), 136.6 ( $\text{C}_4$ ), 135.2 ( $\text{C}_9$ ), 123.2 ( $\text{C}_3$ ), 68.4 ( $\text{C}_6$ ), 40.1 ( $\text{C}_7$ )

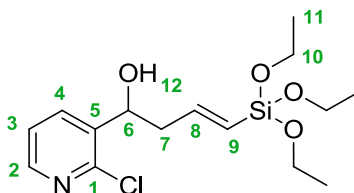
**MS** (EI)  $m/z$  : 193 (22), 158 (16), 131 (19), 130 (100), 129 (26), 128 (36), 104 (19), 103 (21), 102 (33), 81 (21), 77 (23), 76 (19), 75 (24), 51 (40), 50 (22)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  : 212.0473 found : 212.0473

---

**(*E*)-1-(2-chloropyridin-3-yl)-4-(triethoxysilyl)but-3-en-1-ol (I.84)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{Si}$

**Mass** : 345.9 g/mol

**I.84** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and triethoxyvinylsilane (173  $\mu$ L, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.84** as a brown oil (58 mg, 62%, (*E*)/(*Z*) > 95:5).

**IR** (neat) : 3450, 2253, 1621, 1568, 1408, 1375, 1265, 1166, 1074  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.29 (dd,  $J$  = 4.7 Hz, 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.93 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.27 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 4.7 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.44 (ddd,  $J$  = 18.7 Hz, 7.2 Hz, 6.3 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.58 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.16 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.80 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $\text{H}_{10}$ ), 2.77 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.53-2.38 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_{12}$ ), 1.22 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 9H,  $\text{H}_{11}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 148.7 ( $\text{C}_1$ ), 148.4 ( $\text{C}_2$ ), 147.8 ( $\text{C}_8$ ), 137.9 ( $\text{C}_5$ ), 136.4 ( $\text{C}_4$ ), 124.9 ( $\text{C}_3$ ), 122.9 ( $\text{C}_9$ ), 69.0 ( $\text{C}_6$ ), 58.6 (3C,  $\text{C}_{10}$ ), 44.6 ( $\text{C}_7$ ), 18.3 (3C,  $\text{C}_{11}$ )

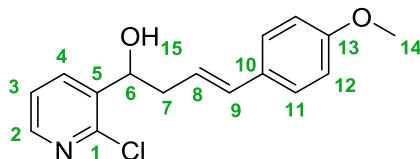
**MS** (EI)  $m/z$  : 204 (29), 189 (30), 163 (65), 158 (58), 144 (32), 143 (19), 142 (100), 135 (25), 130 (26), 119 (18), 106 (23), 91 (20), 79 (37), 78 (30), 63 (20)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 368.1055 found : 368.1056

---

**(E)-1-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-4-(4-methoxy-phenyl)-but-3-en-1-ol (I.89)**

---



**Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass** : 289.8 g/mol

**I.89** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and 4-vinylanisole (110  $\mu$ L, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 6:4) followed by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.89** as a brown oil (29 mg, 37%).

**IR** (neat) : 3341, 1607, 1568, 1510, 1463, 1408, 1290, 1246, 1175, 1034 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.27 (br dd,  $J$  = 4.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.95 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.31-7.23 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>11</sub>), 6.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 6.44 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.09 (ddd,  $J$  = 15.9 Hz, 7.9 Hz, 6.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.14 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 3.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 2.95-2.63 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>15</sub>), 2.45 (dt,  $J$  = 14.3 Hz, 8.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 159.2 (C<sub>13</sub>), 148.6 (C<sub>1</sub>), 148.2 (C<sub>2</sub>), 138.2 (C<sub>5</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 133.7 (C<sub>9</sub>), 129.7 (C<sub>10</sub>), 127.4 (2C, C<sub>11</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 122.6 (C<sub>8</sub>), 114.0 (2C, C<sub>12</sub>), 69.5 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>14</sub>), 41.1 (C<sub>7</sub>)

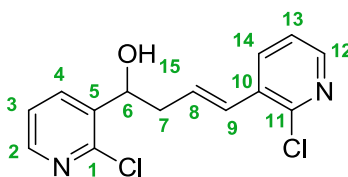
**MS** (EI)  $m/z$  : 148 (13), 147 (100), 132 (6), 131 (5), 119 (4), 117 (8), 116 (4), 115 (13), 107 (4), 104 (5), 103 (6), 91 (24), 78 (11), 77 (5), 51 (6)

**HRMS** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 290.0942 found : 290.0945

---

**(E)-1,4-Bis-(2-chloro-pyridin-3-yl)-but-3-en-1-ol (I.91)**

---



**Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

**Mass** : 295.2 g/mol

**I.91** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and 2-chloro-3-vinylpyridine (114 mg, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) followed by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 3:7 to 4:6) gave **I.91** as a beige solid (44 mg, 55%, (E)/(Z) = 90:10).

**Mp** : 140-141 °C

**IR** (neat) : 3329, 3054, 1647, 1565, 1399, 1343, 1176, 1122, 1054 cm<sup>-1</sup>

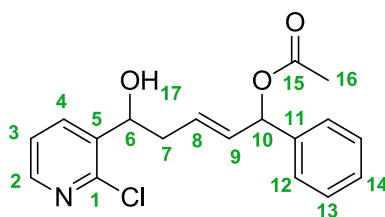
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.98 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-4</sub>), 7.90 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-4</sub>), 7.76 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-14</sub>), 7.59 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-14</sub>), 7.26 (dd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-3</sub>), 7.21 (m, 0.2H, H<sub>(Z)-3</sub>, H<sub>(Z)-13</sub>), 7.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-13</sub>), 6.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-9</sub>), 6.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-9</sub>), 6.27 (dt, *J* = 15.9 Hz, 7.3 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-8</sub>), 6.0 (dt, *J* = 11.6 Hz, 7.5 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-8</sub>), 5.22 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.1 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-6</sub>), 5.16 (dd, *J* = 7.9 Hz, 3.9 Hz, 0.1H, H<sub>(Z)-6</sub>), 3.65 (brs, 1H, H<sub>15</sub>), 2.80 (m, 0.9H, H<sub>(E)-7</sub>), 2.68 (m, 0.1H, H<sub>(Z)-7</sub>), 2.60 (m, 0.9H, H<sub>(E)-7'</sub>), 2.49 (m, 0.1H, H<sub>(Z)-7'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 149.4 (C<sub>11</sub>), 148.5 (C<sub>1</sub>), 148.3 (C<sub>2</sub>), 147.9 (C<sub>12</sub>), 139.0 (C<sub>(Z)-5</sub>), 138.3 (C<sub>(E)-5</sub>), 136.6 (C<sub>4</sub>), 135.2 (C<sub>14</sub>), 132.0 (C<sub>10</sub>), 130.9 (C<sub>(E)-8</sub>), 130.6 (C<sub>(Z)-8</sub>), 128.3 (C<sub>(E)-9</sub>), 127.7 (C<sub>(Z)-9</sub>), 123.0 (C<sub>3</sub>), 122.8 (C<sub>13</sub>), 69.2 (C<sub>6</sub>), 41.1 (C<sub>(E)-7</sub>), 35.9 (C<sub>(Z)-7</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 155 (25), 154 (19), 153 (83), 152 (38), 144 (14), 142 (45), 118 (100), 117 (28), 116 (21), 106 (47), 90 (17), 89 (31), 78 (58), 63 (14), 51 (36)

**HRMS** : Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> : 317.0219 found : 317.0218

### (*E*)-5-(2-chloropyridin-3-yl)-5-hydroxy-1-phenylpent-2-en-1-yl acetate (I.101)



**Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Mass** : 331.8 g/mol

**I.101** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and 1-phenylallyl acetate (144 mg, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.101** as a brown oil (61 mg, 68%, 50:50 mixture of diastereoisomers).

**IR** (neat) : 3376, 1732, 1567, 1494, 1454, 1408, 1371, 1233, 1050, 1020 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.27 (brs, 1H, H<sub>2</sub>), 7.87 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 5.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.39-7.20 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>12-14</sub>), 6.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.83-5.70 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 5.11 (dt, *J* = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.66 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.45 (brs, 1H, H<sub>17</sub>), 2.38 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 2.10 (s, 1.5H, H<sub>16</sub>), 2.09 (s, 1.5H, H<sub>16'</sub>)

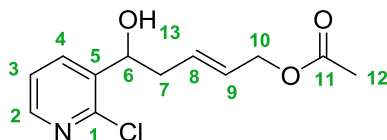
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.2 (C<sub>15</sub>), 148.6 (C<sub>1</sub>), 148.4 (C<sub>2</sub>), 139.1 (C<sub>11a</sub>), 139.1 (C<sub>11b</sub>), 137.8 (C<sub>5</sub>), 136.5 (C<sub>4</sub>), 133.1 (C<sub>14</sub>), 128.7 (2C, C<sub>12</sub> or C<sub>13</sub>), 128.5 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 128.2 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 126.9 (2C, C<sub>12</sub> or C<sub>13</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 76.1 (C<sub>10a</sub>), 76.0 (C<sub>10b</sub>), 69.2 (C<sub>6a</sub>), 69.1 (C<sub>6b</sub>), 40.1 (C<sub>7b</sub>), 40.0 (C<sub>7a</sub>), 21.4 (C<sub>16</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 354.0867 found : 354.0868

---

**(E)-5-(2-chloropyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-en-1-yl acetate (I.102a)**

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Mass :** 225.7 g/mol

**I.102a** was prepared from **1.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (141 mg, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 8:2 to 7:3) gave **I.102a** as a brown oil (55 mg, 79%, (E)/(Z) = 80:20).

**IR** (neat) : 3399, 1736, 1567, 1707, 1365, 1238, 1181, 1119, 1050, 1025 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.30 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.97 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 0.2H, H<sub>(Z)-4</sub>), 7.92 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 0.8H, H<sub>(E)-4</sub>), 7.29 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.82 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 5.71 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 5.11 (dd, *J* = 8.1 Hz, 3.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.68 (m, 0.2H, H<sub>(Z)-10</sub>), 4.60-4.56 (m, 0.2H, H<sub>(E)-10'</sub>), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.6H, H<sub>(Z)-10</sub>, H<sub>(E)-10</sub>), 2.94 (brs, 0.2H, H<sub>(Z)-13</sub>), 2.67 (m, 0.8H, H<sub>(E)-7</sub>), 2.55 (m, 0.2H, H<sub>(Z)-7</sub>), 2.40 (br s, 0.8H, H<sub>(E)-13</sub>), 2.36 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.06 (s, 3H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 170.9 (C<sub>11</sub>), 148.7 (C<sub>1</sub>), 148.4 (C<sub>2</sub>), 137.9 (C<sub>5</sub>), 136.3 (C<sub>4</sub>), 130.3 (C<sub>(E)-9</sub> or C<sub>(E)-8</sub>), 130.0 (C<sub>(Z)-9</sub> or C<sub>(Z)-8</sub>), 128.6 (C<sub>(E)-9</sub> or C<sub>(E)-8</sub>), 127.4 (C<sub>(Z)-9</sub> or C<sub>(Z)-8</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 69.3 (C<sub>6</sub>), 64.7 (C<sub>(E)-10</sub>), 60.5 (C<sub>(Z)-10</sub>), 40.2 (C<sub>(E)-7</sub>), 35.4 (C<sub>(Z)-7</sub>), 21.1 (C<sub>12</sub>)

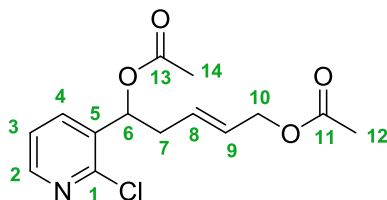
**MS** (EI) *m/z* : 160 (10), 144 (8), 142 (27), 140 (3), 106 (14), 79 (3), 78 (18), 77 (3), 76 (2), 55 (5), 54 (100), 53 (4), 52 (4), 51 (11), 50 (2)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 278.0554 found : 278.0558

---

**(E)-5-(2-chloropyridin-3-yl)pent-2-ene-1,5-diyl diacetate (I.102b)**

---



**Formula :** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>

**Mass :** 297.7 g/mol

**I.102b** was prepared from **1.4b** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (114 mg, 0.66 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.102b** as a brown oil (53 mg, 80%, (E)/(Z) = 85:15).

**IR** (neat) : 1736, 1582, 1566, 1413, 1371, 1224, 1183, 1123, 1025, 968 cm<sup>-1</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.33 (dd, *J* = 4.8 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.72 (m, 0.15H, H<sub>(Z)-4</sub>), 7.70 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 0.85H, H<sub>(E)-4</sub>), 7.26 (dd, *J* = 7.7 Hz, 4.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.12 (dd, *J* = 7.4 Hz, 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.71 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 5.61 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 4.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.30H, H<sub>(Z)-10</sub>), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1.7H, H<sub>(E)-10</sub>), 2.67 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.56 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.11 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 2.04 (s, 2.55H, H<sub>(E)-12</sub>), 2.03 (s, 0.45H, H<sub>(Z)-12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.7 (C<sub>11</sub>), 169.6 (C<sub>13</sub>), 149.0 (C<sub>1</sub>), 148.8 (C<sub>2</sub>), 136.1 (C<sub>4</sub>), 134.5 (C<sub>5</sub>), 129.1 (C<sub>(E)-9</sub> or C<sub>(E)-8</sub>), 128.4 (C<sub>(E)-9</sub> or C<sub>(E)-8</sub>), 128.1 (C<sub>(Z)-9</sub> or C<sub>(Z)-8</sub>), 127.5 (C<sub>(Z)-9</sub> or C<sub>(Z)-8</sub>), 122.7 (C<sub>3</sub>), 71.1 (C<sub>6</sub>), 64.4 (C<sub>(E)-10</sub>), 59.9 (C<sub>(Z)-10</sub>), 37.5 (C<sub>(E)-7</sub>), 32.7 (C<sub>(Z)-7</sub>), 21.0 (2C, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>)

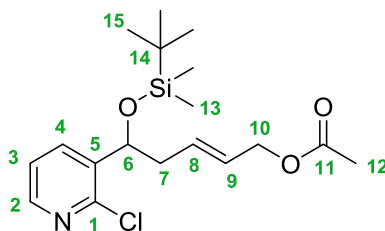
**MS** (EI) *m/z* : 195 (6), 184 (4), 160 (16), 144 (17), 142 (58), 140 (4), 130 (3), 113 (3), 106 (5), 96 (6), 78 (7), 77 (4), 55 (5), 54 (100), 51 (4)

**HRMS** : Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 320.0660 found : 320.0661

---

**(*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(2-chloropyridin-3-yl)pent-2-en-1-yl acetate (I.102c)**

---



**Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>3</sub>Si

**Mass** : 370.0 g/mol

**I.102c** was prepared from **1.4c** (70 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (121 mg, 0.70 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 95:5 to 9:1) gave **I.102c** as a brown oil (62 mg, 71%, (*E*)/(*Z*) > 95:5).

**IR** (neat) : 1741, 1566, 1471, 1409, 1362, 1227, 1180, 1092, 1058, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.28 (dd, *J* = 4.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.87 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.26 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 5.56 (m, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 5.06 (dd, *J* = 7.2 Hz, 4.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.50 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.34 (dt<sub>app</sub>, *J* = 14.0 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>'), 2.05 (s, 2.8H, H<sub>(E)-12</sub>), 2.02 (s, 0.2H, H<sub>(Z)-12</sub>), 0.88 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 0.06 (s, 3H, H<sub>13</sub>), -0.12 (s, 3H, H<sub>13</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.9 (C<sub>11</sub>), 148.3 (C<sub>2</sub>), 148.1 (C<sub>1</sub>), 138.9 (C<sub>5</sub>), 137.0 (C<sub>4</sub>), 131.1 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 127.4 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 122.7 (C<sub>3</sub>), 70.4 (C<sub>6</sub>), 64.8 (C<sub>10</sub>), 41.3 (C<sub>7</sub>), 25.8 (3C, C<sub>15</sub>), 21.0 (C<sub>12</sub>), 18.2 (C<sub>14</sub>), -4.8 (C<sub>13</sub>), -4.9 (C<sub>13</sub>)

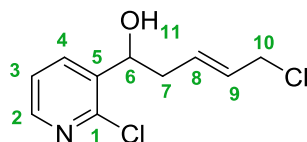
**MS** (EI) *m/z* : 258 (12), 257 (5), 255 (25), 199 (5), 142 (9), 119 (4), 118 (10), 117 (100), 116 (3), 115 (111), 93 (6), 75 (24), 74 (6), 73 (67), 59 (5)

**HRMS** : Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> : 392.1419 found : 392.1422

---

**(*E*)-5-Chloro-1-(2-chloro-pyridin-3-yl)-pent-3-en-1-ol (I.103)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO

**Mass :** 231.1 g/mol

**I.103** was prepared from **I.4a** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and *cis*-1,4-dichloro-2-butene (86  $\mu$ L, 0.82 mmol, 3 equiv) following **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 6:4) gave **I.103** as a brown oil with impurities (24 mg, 38%, mixture of (*E*) and (*Z*) isomers).

**IR** (neat) : 3282, 1665, 1606, 1567, 1407, 1252, 1184, 1120, 1051 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 8.28 (dd, *J* = 4.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.93 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.29 (dd, *J* = 7.5 Hz, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.88-5.70 (m, 2H, H<sub>8,9</sub>), 5.11 (dd, *J* = 8.0 Hz, 3.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 2.71-2.56 (m, 2H, H<sub>7,H11</sub>), 2.37 (m, 1H, H<sub>7</sub>)

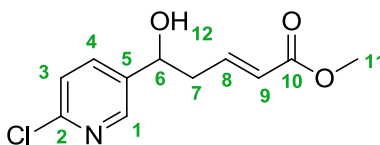
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 148.5 (C<sub>1</sub>), 148.4 (C<sub>2</sub>), 137.9 (C<sub>5</sub>), 136.5 (C<sub>4</sub>), 130.4 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 130.2 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 123.0 (C<sub>3</sub>), 69.2 (C<sub>6</sub>), 44.7 (C<sub>10</sub>), 39.8 (C<sub>7</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> : 232.0291 found : 232.0290

---

**(*E*)-methyl 5-(6-chloropyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.109)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Mass :** 241.7 g/mol

**I.109** was prepared from **I.17** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (74  $\mu$ L, 0.82 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.109** as a brown oil (44 mg, 67%, (*E*)/(*Z*) > 95:5).

**IR** (neat) : 3368, 2951, 1716, 1658, 1568, 1458, 1436, 1276, 1203, 1104 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.93 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.91 (dt, *J* = 15.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.71-2.58 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.45 (brs, 1H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.5 (C<sub>10</sub>), 150.9 (C<sub>2</sub>), 147.5 (C<sub>1</sub>), 143.5 (C<sub>8</sub>), 137.8 (C<sub>5</sub>), 136.6 (C<sub>4</sub>), 124.6 (C<sub>9</sub>), 124.4 (C<sub>3</sub>), 70.1 (C<sub>6</sub>), 51.7 (C<sub>11</sub>), 41.8 (C<sub>7</sub>)

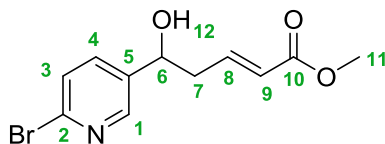
**MS** (EI) *m/z* : 144 (32), 143 (8), 142 (100), 112 (6), 101 (5), 100 (71), 85 (7), 79 (6), 78 (67), 76 (5), 69 (36), 68 (36), 52 (7), 51 (20), 50 (7)

**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 242.0579 found : 242.0583

---

**(E)-methyl 5-(6-bromopyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.110)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>

**Mass :** 286.1 g/mol

**I.110** was prepared from **I.18** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (59  $\mu$ L, 0.66 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.110** as a brown oil (46 mg, 73%).

**IR** (neat) : 3391, 1718, 1657, 1659, 1580, 1564, 1455, 1278, 1204, 1164, 1087 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.31 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.59 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.47 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.92 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.89 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.88 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.84 (brs, 1H, H<sub>12</sub>), 2.68-2.56 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.6 (C<sub>10</sub>), 148.0 (C<sub>1</sub>), 143.6 (C<sub>8</sub>), 141.3 (C<sub>2</sub>), 138.4 (C<sub>5</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 124.5 (C<sub>9</sub>), 70.0 (C<sub>6</sub>), 51.7 (C<sub>11</sub>), 41.7 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 188 (74), 186 (78), 184 (10), 128 (14), 101 (10), 100 (100), 79 (18), 78 (92), 77 (11), 76 (12), 69 (50), 68 (58), 52 (18), 51 (36), 50 (19)

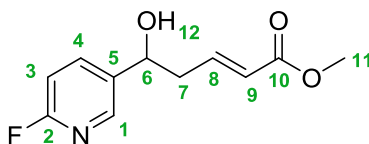
**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 307.9893 found : 307.9894

Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 309.9872 found : 309.9872

---

**(E)-methyl 5-(6-fluoropyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.111)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub>

**Mass :** 225.2 g/mol

**I.111** was prepared from **I.19** (44 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (70  $\mu$ L, 0.78 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.111** as a brown oil (40 mg, 68%).

**IR** (neat) : 3400, 2254, 1715, 1660, 1600, 1484, 1438, 1255, 1206, 1164 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.18 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.83 (td<sub>app</sub>,  $J$  = 8.1 Hz, 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.99-6.88 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>), 5.91 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.91 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.83-2.27 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>12</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 166.6 (C<sub>10</sub>), 163.3 (d, *J* = 239.1 Hz, C<sub>2</sub>), 145.3 (d, *J* = 14.7 Hz, C<sub>1</sub>), 143.7 (C<sub>8</sub>), 139.0 (d, *J* = 8.1 Hz, C<sub>4</sub>), 136.6 (d, *J* = 3.7 Hz, C<sub>5</sub>), 124.5 (C<sub>9</sub>), 109.7 (d, *J* = 37.3 Hz, C<sub>3</sub>), 70.1 (C<sub>6</sub>), 51.7 (C<sub>11</sub>), 41.9 (C<sub>7</sub>)

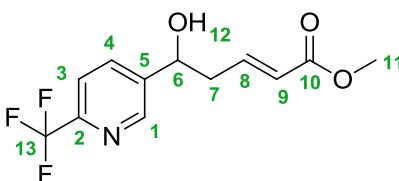
MS (EI) *m/z* : 178 (3), 177 (21), 176 (12), 150 (14), 149 (100), 121 (9), 105 (12), 104 (6), 93 (11), 77 (6), 76 (16), 65 (18), 50 (10)

HRMS : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 226.0874 found : 226.0878

---

**(*E*)-methyl 5-hydroxy-5-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pent-2-enoate (I.112)**

---



Formula : C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

Mass : 275.2 g/mol

**I.112** was prepared from **I.20** (50 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (62 μL, 0.69 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.112** as a brown oil (46 mg, 73%).

IR (neat) : 3401, 1718, 1660, 1439, 1394, 1336, 1172, 1134, 1085, 1027 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.68 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.91 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.95 (dt, *J* = 15.6 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.92 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.98 (brs, 1H, H<sub>12</sub>), 2.66 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>)

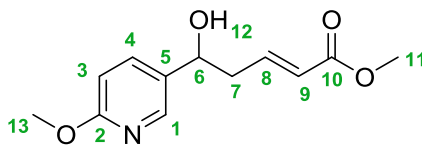
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 166.6 (C<sub>10</sub>), 147.9 (C<sub>1</sub>), 147.5 (q, *J* = 34.6 Hz, C<sub>2</sub>), 143.4 (C<sub>8</sub>), 142.2 (C<sub>5</sub>), 135.0 (C<sub>4</sub>), 124.7 (C<sub>9</sub>), 121.5 (q, *J* = 272.4 Hz, C<sub>13</sub>), 120.5 (C<sub>3</sub>), 70.2 (C<sub>6</sub>), 51.8 (C<sub>11</sub>), 41.2 (C<sub>7</sub>)

HRMS : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 298.0662 found : 298.0663

---

**(*E*)-methyl 5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.113)**

---



Formula : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

Mass : 237.3 g/mol

**I.113** was prepared from **I.21** (50 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (75 μL, 0.84 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.113** as a brown oil (34 mg, 51%, (*E*)/(*Z*) > 95:5).

IR (neat) : 3400, 1718, 1658, 1607, 1574, 1493, 1437, 1282, 1204, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.60 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.93 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.90 (dt, *J* = 15.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, 5.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.73-2.55 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.19 (brs, 1H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 166.6 (C<sub>10</sub>), 164.1 (C<sub>2</sub>), 144.7 (C<sub>1</sub>), 144.3 (C<sub>8</sub>), 136.6 (C<sub>4</sub>), 131.5 (C<sub>5</sub>), 124.1 (C<sub>9</sub>), 111.2 (C<sub>3</sub>), 70.7 (C<sub>6</sub>), 53.6 (C<sub>13</sub>), 51.7 (C<sub>11</sub>), 41.6 (C<sub>7</sub>)

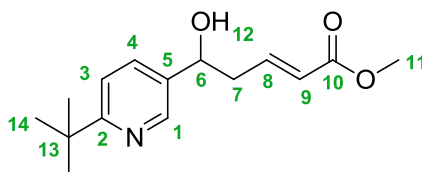
**MS** (EI) *m/z* : 219 (11), 160 (30), 145 (7), 139 (9), 138 (100), 136 (14), 128 (14), 100 (10), 95 (18), 78 (8), 69 (9), 68 (15), 53 (7), 52 (7), 51 (10)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 238.1074 found : 238.1079

---

**(*E*)-methyl 5-(6-(*tert*-butyl)pyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.114)**

---



**Formula** : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 263.3 g/mol

**I.114** was prepared from **I.22** (52 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (66 μL, 0.73 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.114** as a brown oil (33 mg, 52%).

**IR** (neat) : 3400, 1716, 1659, 1600, 1488, 1437, 1280, 1208, 1165, 1033 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.45 (br s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.62 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.96 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.90 (br d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.82 (dd, *J* = 7.5 Hz, 5.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.28 (brs, 1H, H<sub>12</sub>), 2.74-2.51 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.32 (s, 9H, H<sub>14</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 168.9 (C<sub>2</sub>), 166.7 (C<sub>10</sub>), 146.4 (C<sub>1</sub>), 144.6 (C<sub>8</sub>), 135.8 (C<sub>5</sub>), 134.0 (C<sub>4</sub>), 123.9 (C<sub>9</sub>), 119.1 (C<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>6</sub>), 51.6 (C<sub>11</sub>), 41.6 (C<sub>7</sub>), 37.3 (C<sub>13</sub>), 30.2 (3C, C<sub>14</sub>)

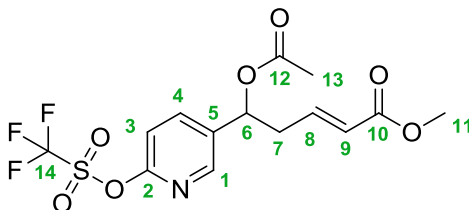
**MS** (EI) *m/z* : 263 (10), 248 (16), 221 (9), 164 (100), 162 (11), 149 (27), 148 (38), 122 (25), 100 (29), 95 (10), 92 (8), 91 (8), 78 (8), 69 (13), 68 (14)

**HRMS** : Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 264.1594 found : 264.1597

---

**(*E*)-methyl 5-acetoxy-5-(6-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyridin-3-yl)pent-2-enoate (I.115)**

---



**Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S

**Mass** : 397.3 g/mol

**I.115** was prepared from **I.27** (39 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (31  $\mu$ L, 0.34 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 7:3) gave **I.115** as a brown oil (39 mg, 85%).

**IR** (neat) : 1716, 1559, 1471, 1418, 1202, 1162, 1133, 1022  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.37 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.85 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.81 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.94-5.83 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.82 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.72 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 169.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 166.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 155.6 ( $\text{C}_2$ ), 147.0 ( $\text{C}_1$ ), 141.5 ( $\text{C}_4$ ), 139.4 ( $\text{C}_8$ ), 136.1 ( $\text{C}_5$ ), 125.1 ( $\text{C}_9$ ), 118.6 (q,  $J$  = 320.5 Hz,  $\text{C}_{14}$ ), 115.1 ( $\text{C}_3$ ), 71.1 ( $\text{C}_6$ ), 51.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 38.5 ( $\text{C}_7$ ), 21.0 ( $\text{C}_{13}$ )

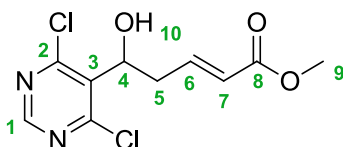
**MS** (EI)  $m/z$  : 324 (6), 257 (3), 256 (36), 145 (4), 142 (20), 128 (3), 123 (4), 123 (4), 122 (3), 106 (9), 101 (6), 100 (100), 78 (3), 69 (17), 68 (26), 59 (5)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 420.0335 found : 420.0341

---

**(E)-methyl 5-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.116)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

**Mass** : 276.1 g/mol

**I.116** was prepared from **I.29** (50 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (62  $\mu$ L, 0.68 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.116** as a brown oil (52 mg, 82%).

**IR** (neat) : 3434, 1717, 1659, 1515, 1416, 1329, 1278, 1208, 1165, 1040  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.69 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.95 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.95 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.48 (dd,  $J$  = 9.0 Hz, 5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 3.09 (brs, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.02 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.75 (m, 1H,  $\text{H}_5$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 166.4 ( $\text{C}_8$ ), 160.8 (2C,  $\text{C}_2$ ), 156.8 ( $\text{C}_1$ ), 142.8 ( $\text{C}_6$ ), 132.1 ( $\text{C}_3$ ), 124.6 ( $\text{C}_7$ ), 69.1 ( $\text{C}_4$ ), 51.8 ( $\text{C}_9$ ), 37.3 ( $\text{C}_5$ )

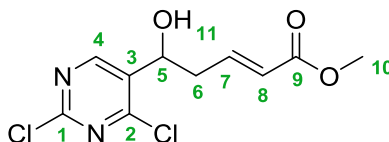
**MS** (EI)  $m/z$  : 179 (15), 177 (25), 141 (10), 113 (4), 101 (6), 100 (100), 88 (8), 86 (25), 85 (8), 69 (43), 68 (38), 59 (5), 55 (4), 52 (5), 51 (4)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 298.9961 found : 298.9964

---

**(E)-methyl 5-(2,4-dichloropyrimidin-5-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.117)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Mass :** 276.1 g/mol

**I.117** was prepared from **I.32** (50 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (62  $\mu$ L, 0.68 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.117** as a brown oil (44 mg, 70%, (E)/(Z) = 93:7).

**IR** (neat) : 3430, 1705, 1660, 1560, 1524, 1437, 1377, 1330, 1178, 1040 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.78 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 6.99 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 0.93H, H<sub>(E)-7</sub>), 6.25 (dt, *J* = 11.4 Hz, 8.2 Hz, 0.07H, H<sub>(Z)-7</sub>), 6.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.07H, H<sub>(Z)-8</sub>), 5.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.93H, H<sub>(E)-8</sub>), 5.16 (dd, *J* = 8.1 Hz, 3.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.74 (s, 0.30H, H<sub>(Z)-10</sub>), 3.72 (s, 2.70H, H<sub>(E)-10</sub>), 3.19 (brs, 1H, H<sub>11</sub>), 2.76 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.57 (m, 1H, H<sub>6bis</sub>)

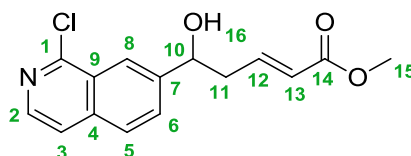
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.6 (C<sub>9</sub>), 159.5 (2C, C<sub>1-2</sub>), 159.0 (C<sub>4</sub>), 143.1 (C<sub>(E)-7</sub>), 142.9 (C<sub>(Z)-7</sub>), 133.9 (C<sub>3</sub>), 124.9 (C<sub>(E)-8</sub>), 124.1 (C<sub>(Z)-8</sub>), 68.1 (C<sub>(Z)-5</sub>), 67.5 (C<sub>(E)-5</sub>), 52.0 (C<sub>(Z)-10</sub>), 51.9 (C<sub>(E)-10</sub>), 39.6 (C<sub>(E)-6</sub>), 35.4 (C<sub>(Z)-6</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 298.9961 found : 298.9964

---

**(E)-methyl 5-(1-chloroisoquinolin-7-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.118)**

---



**Formula :** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Mass :** 291.7 g/mol

**I.118** was prepared from **I.35** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (58  $\mu$ L, 0.64 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 8:2 to 7:3) gave **I.118** as a brown oil (33 mg, 53%).

**IR** (neat) : 3369, 1716, 1658, 1589, 1552, 1436, 1283, 1211, 1165, 1040 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.21 (brs, 1H, H<sub>8</sub>), 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.81-7.71 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.98 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.89 (brd, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 5.06 (brt, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.79-2.62 (m, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.7 (C<sub>14</sub>), 151.5 (C<sub>1</sub>), 144.5 (2C, C<sub>7</sub>, C<sub>12</sub>), 141.4 (C<sub>2</sub>), 137.3 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>6</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 126.7 (C<sub>9</sub>), 124.0 (C<sub>13</sub>), 122.9 (C<sub>8</sub>), 120.7 (C<sub>3</sub>), 72.6 (C<sub>10</sub>), 51.6 (C<sub>15</sub>), 41.9 (C<sub>11</sub>)

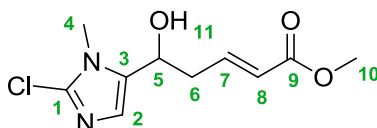
**MS** (EI)  $m/z$  : 194 (34), 193 (13), 192 (100), 164 (13), 162 (6), 129 (10), 128 (73), 127 (6), 102 (6), 101 (17), 100 (44), 77 (10), 75 (6), 69 (16), 68 (16)

**HRMS** : Calculated for  $C_{15}H_{15}ClNO_3$   $[M+H]^+$  : 292.0735 found : 292.0739

---

**(E)-methyl 4-(2-chloro-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (I.119)**

---



**Formula** :  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3$

**Mass** : 244.7 g/mol

**I.119** was prepared from **I.41** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (72  $\mu$ L, 0.80 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 5:5 to 0:100) gave **I.119** as a beige solid (14 mg, 21%).

**IR** (neat) : 3372, 2075, 1705, 1658, 1486, 1437, 1317, 1226, 1182, 1119  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  : 7.02 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.2 Hz, 1H,  $H_7$ ), 6.87 (s, 1H,  $H_2$ ), 6.00 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 1.6 Hz, 1H,  $H_8$ ), 4.79 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 6.8 Hz, 1H,  $H_5$ ), 3.71 (s, 3H,  $H_{10}$ ), 3.68 (s, 3H,  $H_4$ ), 2.87-2.73 (m, 2H,  $H_6$ )

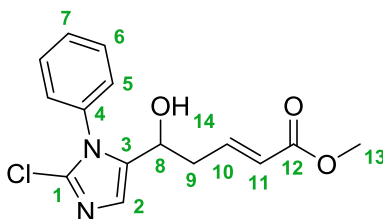
**$^{13}C$  NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  : 168.3 ( $C_9$ ), 146.4 ( $C_7$ ), 137.2 ( $C_1$ ), 134.2 ( $C_3$ ), 125.6 ( $C_2$ ), 124.4 ( $C_8$ ), 64.7 ( $C_5$ ), 52.0 ( $C_{10}$ ), 38.9 ( $C_6$ ), 31.9 ( $C_4$ )

**HRMS** : Calculated for  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3Na$   $[M+Na]^+$  : 267.0507 found : 267.0510

---

**(E)-methyl 4-(2-chloro-1-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-4-hydroxybut-2-enoate (I.120)**

---



**Formula** :  $C_{15}H_{15}ClN_2O_3$

**Mass** : 306.8 g/mol

**I.120** was prepared from **I.44** (50 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (54  $\mu$ L, 0.60 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.120** as a beige solid (44 mg, 71%, (E)/(Z) > 95:5).

**Mp** : 143-144  $^{\circ}C$

**IR** (neat) : 3215, 2949, 2374, 1716, 1656, 1495, 1456, 1279, 1229, 1170  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  : 7.62-7.55 (m, 3H,  $H_{6-7}$ ), 7.40 (brs, 2H,  $H_5$ ), 7.08 (s, 1H,  $H_2$ ), 6.85 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 7.2 Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 5.85 (br d,  $J$  = 15.7 Hz, 1.4 Hz, 1H,  $H_{11}$ ), 4.47 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H,  $H_8$ ), 3.68 (s, 3H,  $H_{13}$ ), 2.71-2.54 (m, 2H,  $H_9$ )

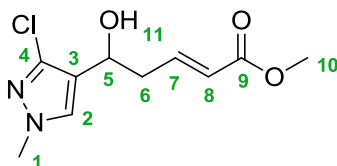


<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ : 168.2 (C<sub>12</sub>), 146.0 (C<sub>10</sub>), 138.8 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 135.9 (C<sub>1</sub>), 134.1 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 131.1 (C<sub>7</sub>), 130.8 (2C, C<sub>6</sub>), 129.3 (2C, C<sub>5</sub>), 126.3 (C<sub>2</sub>), 124.4 (C<sub>11</sub>), 64.8 (C<sub>8</sub>), 52.0 (C<sub>13</sub>), 39.5 (C<sub>9</sub>)  
 HRMS : Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 329.0663 found : 329.0663

---

**(E)-methyl 5-(3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.121)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Mass :** 244.7 g/mol

**I.121** was prepared from **I.45** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (73 μL, 0.80 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 6:4) followed by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 3:7) gave **I.121** as a colorless oil (54 mg, 82%).

**IR** (neat) : 3391, 1715, 1658, 1557, 1436, 1321, 1275, 1210, 1164, 1040 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.30 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.92 (dt, *J* = 15.7 Hz, 7.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.88 (dt, *J* = 15.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.80 (t<sub>app</sub>, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2.68-2.59 (m, 2H, H<sub>6</sub>)

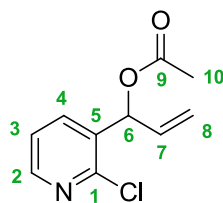
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 166.8 (C<sub>9</sub>), 144.7 (C<sub>7</sub>), 136.2 (C<sub>4</sub>), 129.9 (C<sub>2</sub>), 123.6 (C<sub>8</sub>), 121.1 (C<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>5</sub>), 51.6 (C<sub>10</sub>), 40.1 (C<sub>6</sub>), 39.5 (C<sub>1</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 267.0507 found : 267.0510

---

**1-(2-chloropyridin-3-yl)allyl acetate (I.126)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass :** 211.7 g/mol

To a solution of 2-chloro-3-pyridinecarboxaldehyde (2.0 g, 14.1 mmol, 1 equiv) in dry THF (140 mL) at -78 °C was added dropwise vinylmagnesium bromide in THF (21.2 mL, 1 M, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C and allowed to reach rt over 1 h. The reaction mixture was then cooled down to 0 °C and acetic anhydride (4.0 mL, 42.4 mmol, 3 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt overnight before being quenched with saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases

were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2) gave **I.126** as an oil (2.45 g, 82%).

**IR** (neat) : 3053, 2991, 1743, 1567, 1408, 1370, 1222, 1125, 1066, 1021  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 8.37 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.79 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.57 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.98 (ddd,  $J$  = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 5.7 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.38-5.28 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ )

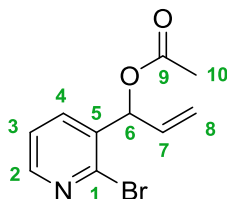
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 169.4 ( $\text{C}_9$ ), 149.8 ( $\text{C}_1$ ), 149.1 ( $\text{C}_2$ ), 136.9 ( $\text{C}_4$ ), 133.8 ( $\text{C}_7$ ), 133.6 ( $\text{C}_5$ ), 122.8 ( $\text{C}_3$ ), 118.4 ( $\text{C}_8$ ), 72.3 ( $\text{C}_6$ ), 21.0 ( $\text{C}_{10}$ )

**MS** (EI)  $m/z$  : 171 (19), 169 (59,  $[\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2]^+$ ), 153 (18), 151 (54), 142 (34), 140 (73), 134 (37), 117 (38), 116 (100,  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{Cl}]^+$ ), 115 (28), 90 (17), 89 (47), 78 (24), 63 (31), 51 (29)

---

### 1-(2-bromopyridin-3-yl)allyl acetate (**I.127**)

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$

**Mass** : 256.1 g/mol

**I.54** was prepared from **I.52** (500 mg, 2.34 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2) gave **I.54** as a colorless oil (570 mg, 95%).

**IR** (neat) : 2924, 2853, 1743, 1561, 1403, 1370, 1223, 1180, 1052, 1020  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 8.33 (dd,  $J$  = 4.6 Hz, 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.72 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.30 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 4.7 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.52 (dt,  $J$  = 5.7 Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.96 (ddd,  $J$  = 17.3 Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.35-5.29 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 169.4 ( $\text{C}_9$ ), 149.6 ( $\text{C}_2$ ), 142.5 ( $\text{C}_1$ ), 136.7 ( $\text{C}_4$ ), 136.0 ( $\text{C}_5$ ), 133.8 ( $\text{C}_7$ ), 123.1 ( $\text{C}_3$ ), 118.5 ( $\text{C}_8$ ), 74.0 ( $\text{C}_6$ ), 21.1 ( $\text{C}_{10}$ )

**MS** (EI)  $m/z$  : 215 (17), 213 (19), 186 (22), 184 (20), 134 (56), 117 (33), 116 (100), 106 (12), 104 (12), 90 (15), 89 (34), 78 (20), 77 (12), 63 (20), 51 (20)

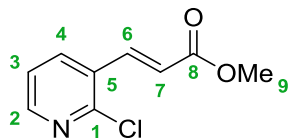
**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 255.9968 found : 255.9970

Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{81}\text{BrNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 257.9947 found : 257.9949

---

**(E)-methyl 3-(2-chloropyridin-3-yl)acrylate (I.131)**

---



**Formula :** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass :** 197.0 g/mol

**I.131** was prepared from **I.71** (50 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) and methyl acrylate (97  $\mu$ L, 1.08 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.131** as a brown oil (22 mg, 31%).

**IR** (neat) : 1721, 1638, 1576, 1558, 1439, 1403, 1323, 1280, 1178, 1062 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.38 (dd,  $J$  = 4.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.96 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.90 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.28 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.44 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.3 (C<sub>8</sub>), 151.3 (C<sub>1</sub>), 150.6 (C<sub>2</sub>), 139.1 (C<sub>6</sub>), 136.0 (C<sub>4</sub>), 129.5 (C<sub>5</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 122.6 (C<sub>7</sub>), 52.1 (C<sub>9</sub>)

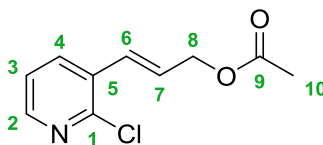
**MS** (EI)  $m/z$  : 197 (9), 168 (6), 166 (18), 163 (10), 162 (100), 134 (26), 106 (6), 103 (9), 102 (76), 77 (6), 76 (21), 75 (26), 51 (23), 50 (18)

**HRMS** : Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 198.0316 found : 198.0317

---

**(E)-3-(2-chloropyridin-3-yl)allyl acetate (I.132)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass :** 211.7 g/mol

**I.132** was prepared from **I.71** (50 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (185 mg, 1.08 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.132** as a yellow oil (85 mg, 56%, (E)/(Z) ~ 95:5).

**IR** (neat) : 1736, 1558, 1449, 1401, 1377, 1223, 1189, 1126, 1063, 1027 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.27 (br d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.81 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 0.95H, H<sub>(E-4)</sub>), 7.57 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 0.05H, H<sub>(Z-4)</sub>), 7.40 (m, 0.05H, H<sub>(Z-3)</sub>), 7.21 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 4.8 Hz, 0.95H, H<sub>(E-3)</sub>), 6.93 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 0.95H, H<sub>(E-6)</sub>), 6.69 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 0.05H, H<sub>(Z-6)</sub>), 6.28 (dt,  $J$  = 16.1 Hz, 6.0 Hz, 0.95H, H<sub>(E-7)</sub>), 6.00 (dt,  $J$  = 11.6 Hz, 6.8 Hz, 0.05H, H<sub>(Z-7)</sub>), 4.75 (d<sub>app</sub>,  $J$  = 6.0 Hz, 1.85H, H<sub>(E-8)</sub>), 4.65 (d<sub>app</sub>,  $J$  = 6.0 Hz, 0.15H, H<sub>(Z-8)</sub>), 2.10 (s, 2.85H, H<sub>(E-10)</sub>), 2.05 (s, 0.15H, H<sub>(Z-10)</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.7 (C<sub>9</sub>), 150.0 (C<sub>1</sub>), 148.7 (C<sub>(E)-2</sub>), 148.6 (C<sub>(Z)-2</sub>), 138.7 (C<sub>(Z)-4</sub>), 135.3 (C<sub>(E)-4</sub>), 131.1 (C<sub>5</sub>), 128.9 (C<sub>(Z)-6</sub> or C<sub>(Z)-7</sub>), 128.6 (C<sub>(Z)-6</sub> or C<sub>(Z)-7</sub>), 128.4 (C<sub>(E)-6</sub> or C<sub>(E)-7</sub>), 128.3 (C<sub>(E)-6</sub> or C<sub>(E)-7</sub>), 122.8 (C<sub>(E)-3</sub>), 122.3 (C<sub>(Z)-3</sub>), 64.4 (C<sub>(E)-8</sub>), 60.8 (C<sub>(Z)-8</sub>), 20.9 (C<sub>10</sub>)

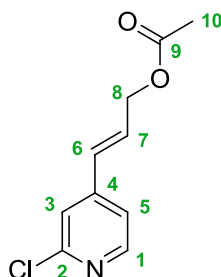
**MS** (EI) *m/z* : 169 (24), 168 (39), 151 (49), 142 (32), 140 (100), 134 (43), 117 (27), 116 (71), 115 (26), 104 (35), 89 (48), 77 (23), 63 (29), 51 (32)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 234.0292 found : 234.0295

---

**(*E*)-3-(2-chloropyridin-4-yl)allyl acetate (I.133)**

---



**Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass** : 211.7 g/mol

**I.133** was prepared from **I.65** (100 mg, 0.72 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (370 mg, 2.15 mmol, 3 equiv) following **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.133** as a yellow oil (85 mg, 56%, as a mixture of (*E*)/(*Z*)).

**IR** (neat) : 1737, 1660, 1590, 1537, 1465, 1384, 1225, 1128, 1085, 1029 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.17 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.58-6.45 (m, 2H, H<sub>6-7</sub>), 4.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.12 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 170.6 (C<sub>9</sub>), 152.3 (C<sub>2</sub>), 150.0 (C<sub>1</sub>), 146.8 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>7</sub>), 129.4 (C<sub>6</sub>), 121.6 (C<sub>3</sub>), 119.8 (C<sub>5</sub>), 63.9 (C<sub>10</sub>), 20.9 (C<sub>8</sub>)

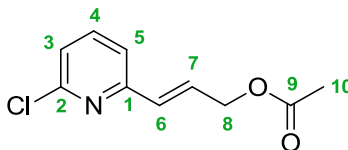
**MS** (EI) *m/z* : 171 (26), 170 (16), 169 (84), 168 (29), 142 (31), 140 (100), 117 (17), 116 (36), 115 (21), 104 (17), 90 (11), 89 (33), 77 (15), 63 (14), 51 (18), 50 (10)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 212.0473 found : 212.0473

---

**(*E*)-3-(6-chloropyridin-2-yl)allyl acetate (I.134)**

---



**Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass** : 211.7 g/mol

**I.134** was prepared from **I.67** (100 mg, 0.72 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (370 mg, 2.15 mmol, 3 equiv) following **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.134** as a yellow oil (67 mg, 44%).

**IR** (neat) : 2927, 1736, 1578, 1556, 1437, 1363, 1226, 1160, 1139, 1027 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 7.59 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.18 (dd<sub>app</sub>,  $J$  = 7.8 Hz, 2.4 Hz, 2H, H<sub>4-5</sub>), 6.85 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 5.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.64 (dt,  $J$  = 15.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.78 (dd,  $J$  = 5.7 Hz, 1.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.12 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 170.7 (C<sub>9</sub>), 155.4 (C<sub>2</sub>), 151.4 (C<sub>1</sub>), 139.2 (C<sub>4</sub>), 130.7 (C<sub>7</sub>), 129.8 (C<sub>6</sub>), 123.0 (C<sub>3</sub>), 120.3 (C<sub>5</sub>), 64.0 (C<sub>8</sub>), 21.0 (C<sub>10</sub>)

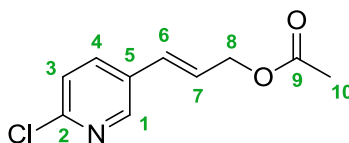
**MS** (EI)  $m/z$  : 170 (19), 169 (26), 168 (51), 154 (26), 152 (84), 142 (31), 140 (100), 117 (41), 116 (25), 104 (36), 89 (22), 78 (16), 77 (16), 76 (16), 51 (19)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 234.0292 found : 234.0293

---

**(E)-3-(2-chloropyridin-5-yl)allyl acetate (I.135)**

---



**Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

**Mass** : 211.7 g/mol

**I.135** was prepared from **I.66** (100 mg, 0.72 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (370 mg, 2.15 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.135** as a yellow oil (93 mg, 61%).

**IR** (neat) : 1737, 1582, 1558, 1460, 1372, 1226, 1141, 1104, 1023 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.36 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.60 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.34 (dt,  $J$  = 16.1 Hz, 6.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.74 (dd,  $J$  = 6.1 Hz, 1.4 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.11 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 170.8 (C<sub>9</sub>), 150.7 (C<sub>2</sub>), 148.2 (C<sub>1</sub>), 135.7 (C<sub>4</sub>), 131.0 (C<sub>5</sub>), 128.8 (C<sub>7</sub>), 126.6 (C<sub>6</sub>), 124.3 (C<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>8</sub>), 21.0 (C<sub>10</sub>)

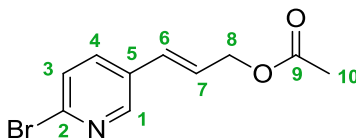
**MS** (EI)  $m/z$  : 170 (12), 169 (37), 168 (30), 151 (25), 142 (31), 140 (100), 117 (33), 116 (45), 115 (31), 104 (16), 90 (13), 89 (29), 77 (15), 63 (15), 51 (16)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 212.0473 found : 212.0473

---

**(E)-3-(6-bromopyridin-3-yl)allyl acetate (I.136)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>

**Mass :** 256.1 g/mol

**I.136** was prepared from **I.68** (72 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (202 mg, 1.17 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.136** as a yellow oil (65 mg, 65%).

**IR** (neat) : 1735, 1577, 1553, 1456, 1370, 1223, 1133, 1085, 1021 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.58 (d, *J* = 16.1, 1H, H<sub>6</sub>), 6.34 (dt, *J* = 16.1 Hz, 6.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.73 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.11 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.7 (C<sub>9</sub>), 148.6 (C<sub>1</sub>), 141.2 (C<sub>2</sub>), 135.5 (C<sub>4</sub>), 131.3 (C<sub>5</sub>), 128.8 (C<sub>7</sub>), 128.0 (C<sub>6</sub>), 126.7 (C<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>8</sub>), 21.0 (C<sub>10</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 215 (43), 214 (31), 213 (46), 212 (31), 197 (18), 189 (63), 117 (63), 116 (100), 104 (31), 90 (31), 89 (63), 77 (28), 63 (26), 51 (31), 50 (20)

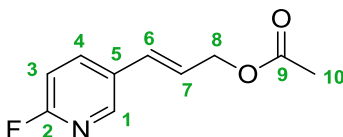
**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 255.9968 found : 255.9968

Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 257.9947 found : 257.9947

---

**(E)-3-(6-fluoropyridin-3-yl)allyl acetate (I.137)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>

**Mass :** 195.2 g/mol

**I.137** was prepared from **I.70** (87 mg, 0.71 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (365 mg, 2.12 mmol, 3 equiv) following procedure **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.137** as a yellow oil (31 mg, 22%).

**IR** (neat) : 1736, 1588, 1486, 1376, 1224, 1126, 1076, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.19 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.83 (td<sub>app</sub>, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.91 (dd, *J* = 8.6 Hz, 3.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.62 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.28 (dt, *J* = 16.1, 6.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.73 (dd, *J* = 6.2 Hz, 1.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.11 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

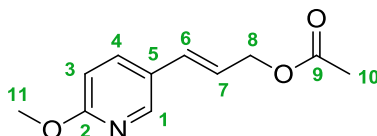
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.8 (C<sub>9</sub>), 163.2 (d, *J* = 240.0 Hz, C<sub>2</sub>), 146.2 (d, *J* = 14.8 Hz, C<sub>1</sub>), 138.2 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>4</sub>), 130.1 (d, *J* = 4.5 Hz, C<sub>5</sub>), 128.9 (C<sub>7</sub>), 125.6 (C<sub>6</sub>), 109.6 (d, *J* = 37.7 Hz, C<sub>3</sub>), 64.6 (C<sub>8</sub>), 21.0 (C<sub>10</sub>)

**HRMS** : The HRMS could not be recorded because of degradation.

---

**(*E*)-3-(6-methoxypyridin-3-yl)allyl acetate (I.138)**

---



**Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 207.2 g/mol

**I.138** was prepared from **I.69** (100 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) and Z-1,4-diacetoxy-2-butene (382 mg, 2.22 mmol, 3 equiv) following **GP-5**. Purification by reverse phase flash chromatography on silica gel (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5:5) gave **I.138** as a yellow oil (53 mg, 35%, (*E*)/(*Z*) = 90:10).

**IR** (neat) : 1737, 1602, 1568, 1494, 1461, 1376, 1287, 1226, 1128, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.66 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.57 (m, 1H, H<sub>(E)-6</sub>, H<sub>(Z)-6</sub>), 6.26 (m, 0.1H, H<sub>(Z)-7</sub>), 6.17 (dt, *J* = 15.9 Hz, 6.5 Hz, 0.9H, H<sub>(E)-7</sub>), 4.71 (dd, *J* = 6.5 Hz, 1.3 Hz, 1.8H, H<sub>(E)-8</sub>), 4.58 (m, 0.2H, H<sub>(Z)-8</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.10 (s, 2.7H, H<sub>(E)-10</sub>), 2.07 (s, 0.3H, H<sub>(Z)-10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 170.9 (C<sub>9</sub>), 164.0 (C<sub>2</sub>), 145.9 (C<sub>1</sub>), 135.7 (C<sub>4</sub>), 130.6 (C<sub>7</sub>), 125.5 (C<sub>5</sub>), 122.5 (C<sub>6</sub>), 111.1 (C<sub>3</sub>), 65.1 (C<sub>8</sub>), 53.6 (C<sub>11</sub>), 21.1 (C<sub>10</sub>)

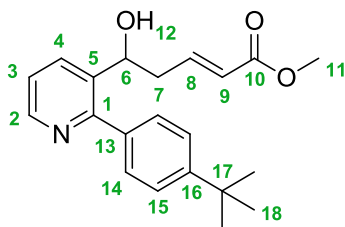
**MS** (EI) *m/z* : 207 (27), 165 (52), 164 (20), 148 (23), 146 (16), 136 (100), 133 (20), 118 (16), 117 (19), 116 (14), 105 (13), 104 (14), 78 (12), 77 (17), 51 (13)

**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 208.0968 found : 208.0968

---

**(*E*)-methyl 5-(2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)pyridin-3-yl)-5-hydroxypent-2-enoate (I.144)**

---



**Formula** : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 339.4 g/mol

In a vial, **I.74** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv), 4-*tert*-butylphenylboronic acid (55 mg, 0.31 mmol, 1.5 equiv), potassium carbonate (86 mg, 0.62 mmol, 3 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) were introduced and distilled dioxane (150  $\mu$ L) and deionized water (150  $\mu$ L) were added. The vial was sealed and the mixture was heated at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled down to rt, filtered onto a small pad of Celite using EtOAc as eluent and concentrated under reduce pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) gave **I.144** as a yellow oil (36 mg, 51%).

**IR** (neat) : 3200, 1722, 1658, 1583, 1435, 1323, 1270, 1205, 1161, 1043  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.47 (dd,  $J$  = 4.7 Hz, 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.92 (dd,  $J$  = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.26 (m, 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 6.80 (dt,  $J$  = 15.6 Hz, 7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.73 (dt,  $J$  = 15.8 Hz, 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 4.99 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 5.1 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.26 (brs, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.53-2.40 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 1.33 (s, 9H,  $\text{H}_{18}$ )

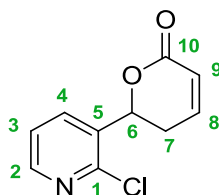
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 166.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 157.3 ( $\text{C}_1$ ), 151.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 148.3 ( $\text{C}_2$ ), 144.8 ( $\text{C}_8$ ), 136.9 ( $\text{C}_5$  or  $\text{C}_{13}$ ), 136.5 ( $\text{C}_5$  or  $\text{C}_{13}$ ), 134.6 ( $\text{C}_4$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}_{15}$ ), 125.4 (2C,  $\text{C}_{14}$ ), 123.6 ( $\text{C}_9$ ), 122.6 ( $\text{C}_3$ ), 68.3 ( $\text{C}_6$ ), 51.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 41.2 ( $\text{C}_7$ ), 34.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 31.3 (3C,  $\text{C}_{18}$ )

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 340.1907 found : 340.1907

---

**6-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (I.145)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2$

**Mass** : 209.6 g/mol

In a vial, **I.4d** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) and Grubbs-Hoveyda II catalyst (13 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) was added. The vial was flushed with argon, sealed and heated at 50 °C in a sand bath for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3) gave **I.145** as a brown oil (27 mg, 61%).

**IR** (neat) : 1720, 1566, 1412, 1379, 1353, 1235, 1150, 1127, 1055, 1027  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 8.38 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 8.01 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.35 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.00 (ddd,  $J$  = 9.8 Hz, 6.3 Hz, 2.2 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.16 (dd,  $J$  = 9.8 Hz, 2.8 Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.75 (dd,  $J$  = 12.3 Hz, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.9 (ddd,  $J$  = 18.3 Hz, 6.3 Hz, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.41 (ddt<sub>app</sub>,  $J$  = 18.4 Hz, 12.3 Hz, 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{7\text{bis}}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 163.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 149.5 ( $\text{C}_2$ ), 148.1 ( $\text{C}_1$ ), 144.9 ( $\text{C}_8$ ), 136.6 ( $\text{C}_4$ ), 133.3 ( $\text{C}_5$ ), 123.2 ( $\text{C}_3$ ), 121.5 ( $\text{C}_9$ ), 75.5 ( $\text{C}_6$ ), 29.9 ( $\text{C}_7$ )

**MS** (EI)  $m/z$  : 174 (4), 142 (1), 140 (1), 112 (2), 104 (2), 78 (2), 77 (4), 76 (4), 75 (1), 69 (5), 68 (100), 63 (2), 52 (2), 51 (6), 50 (5)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 210.0320 found : 210.0316





## CHAPITRE II :

### Trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés

# Bibliographie

Seule une dizaine de molécules naturelles fluorées a été répertoriée,<sup>104</sup> en revanche les molécules synthétiques possédant au moins un atome de fluor ont envahi des domaines aussi variés que la chimie médicinale,<sup>105</sup> l'agrochimie<sup>106</sup> ou les matériaux.<sup>107</sup> Parmi les composés fluorés développés par l'industrie pharmaceutique ou agrochimique, on peut citer l'anti-tumoral genitifib, l'agent antidiabétique sitagliptin ou encore le fongicide fluazinam et l'herbicide dicluosulam (Schéma 90).

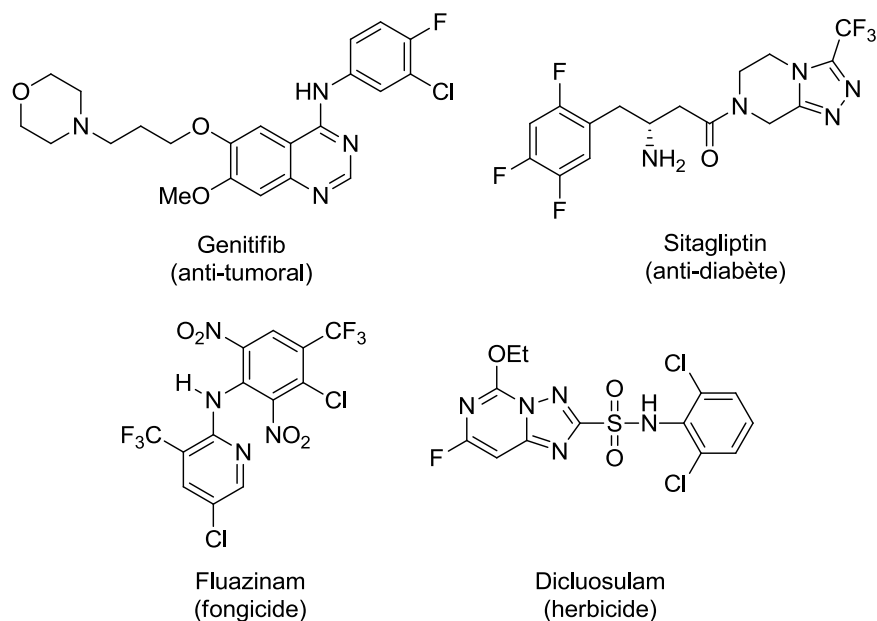


Schéma 90

Comparées à leurs équivalents non-fluorés, les molécules comportant un atome de fluor possèdent une lipophilie et une perméabilité membranaire accrues, une meilleure résistance à l'oxydation et une plus forte électronégativité ce qui conduit généralement à une meilleure biodisponibilité et à une meilleure stabilité métabolique.<sup>108</sup>

Parmi les motifs fluorés présents dans les molécules synthétiques, le groupement trifluorométhyle (CF<sub>3</sub>) est le groupement le plus souvent rencontré et notre partie bibliographie sera consacrée à l'introduction de ce motif sur des molécules organiques. Après un rappel historique, nous nous focaliserons sur la trifluorométhylation d'oléfines et de composés apparentés (énols, énolates, énamines...). Nous

<sup>104</sup> O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.

<sup>105</sup> a) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008. b) O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081. c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506. d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

<sup>106</sup> a) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2000. b) Jeschke, P. *Pest Manage Sci.* **2010**, *66*, 10-27.

<sup>107</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

<sup>108</sup> a) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643. b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.

présenterons les différents types de trifluorométhylation et les réactifs correspondants, puis nous présenterons des exemples de trifluorométhylation électrophiles par le réactif de Togni pour réaliser notamment la trifluorométhylation d'énamides.

## 1.1 Historique

### 1.1.1 Découverte de la réaction de Swarts

A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, la première molécule comportant un groupement CF<sub>3</sub>, le trifluorotoluène, a été synthétisée par Swarts<sup>109</sup> qui a mis à réagir du trichlorotoluène avec « deux-tiers de sa masse en trifluorure d'antimoine ». Il a alors obtenu le trifluorotoluène en mélange avec du difluorochlorotoluène et a réussi à séparer ces deux composés par distillation (Schéma 91).

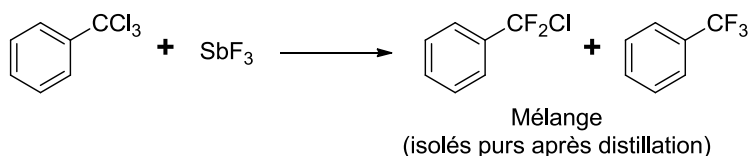


Schéma 91

Dans les années 30, l'utilisation de l'acide fluorhydrique à la place de SbF<sub>3</sub>, pour réaliser la réaction de Swarts, a été brevetée indépendamment par les groupes industriels Kinetic Chemicals, Inc.<sup>110</sup> et I. G. Farbenindustrie AG.<sup>111</sup> Ces inventions ont été le point de départ du développement de la production industrielle de composés aromatiques trifluorométhylés. Cette réaction n'est ni économique en terme d'atomes ni inoffensive pour l'environnement puisque des quantités stœchiométriques de produits chimiques dangereux sont nécessaires et que de larges quantités de déchets chlorés sont générées. Notons que, pour une molécule aromatique engagée dans la réaction de trifluorométhylation, 3 équiv de dichlore et d'acide fluorhydrique sont nécessaires pour obtenir un équivalent de l'aromatique possédant le groupement CF<sub>3</sub> et 6 équiv d'acide chlorhydrique sont générés (Schéma 92).

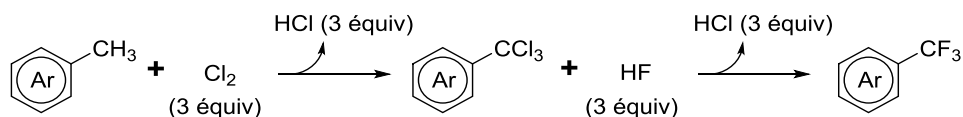


Schéma 92

Néanmoins, les conditions modifiées de la réaction de Swarts restent les conditions utilisées pour la production industrielle de composés trifluorométhylés car aucune méthode alternative viable n'a été encore mise au point à ce jour.

<sup>109</sup> Swarts, F. *Bull. Acad. Ray. Belg.* **1898**, 35, 375-420.

<sup>110</sup> Daudt, H W.; Yoker, M. A. U.S. Patent 2005705, 1935.

<sup>111</sup> Osswald, P.; Müller, F.; Steinhäuser, F. DE 575593, 1933.

### 1.1.2 La découverte de McLoughlin et Thrower

Une stratégie alternative à la réaction de Swarts, pour la synthèse de molécules aromatiques possédant un groupement  $\text{CF}_3$ , est l'introduction directe de ce groupement sur le cycle aromatique. Des réactions de trifluorométhylation radicalaires aromatiques ont été développées dès les années 60, mais elles sont en général peu sélectives.<sup>112</sup>

En 1968, la première trifluorométhylation de composés aromatiques en présence d'un métal a été publiée par McLoughlin et Thrower.<sup>113</sup> Ils ont découvert que des perfluoroalkyles iodés, notamment  $\text{CF}_3\text{I}$ , pouvaient être couplés à des halogénures aromatiques en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre (Schéma 93). De meilleures conversions, rendements et sélectivités ont été observés pour des iodures aromatiques que pour des dérivés bromés. Signalons que le groupement  $\text{CF}_3$  est toujours introduit sur la position originelle de l'halogénure contrairement aux réactions radicalaires connues jusque-là et qui n'étaient pas sélectives.

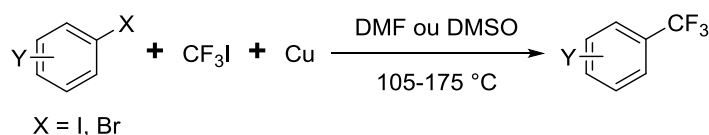


Schéma 93

Malgré l'emploi d'iodoperfluoroalkyles coûteux et de quantités stœchiométriques de cuivre, la découverte de McLoughlin et Thrower a contribué à la recherche de méthodes alternatives de trifluorométhylation industriellement viables. Depuis, la trifluorométhylation d'aromatiques en présence d'un métal s'est développée de façon exponentielle.<sup>114</sup> La réaction de trifluorométhylation n'est pas restreinte aux composés aromatiques et des méthodes de trifluorométhylation d'oléfiniques et de dérivés oléfiniques ont été développées et feront l'objet de la suite de notre partie bibliographique.

## 1.2 Stratégies permettant l'incorporation d'un groupement $\text{CF}_3$ sur une molécule insaturée

Trois grandes méthodes de trifluorométhylation peuvent être utilisées pour introduire un groupement  $\text{CF}_3$  sur une molécule organique (Schéma 94) :

- la trifluorométhylation radicalaire faisant intervenir un radical  $\text{CF}_3^\bullet$
- la trifluorométhylation électrophile
- la trifluorométhylation nucléophile

<sup>112</sup> Pour des exemples sélectionnés, voir : a) Tiers, G. V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5513-5513. b) Drysdale, J. J.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5111-5115.

<sup>113</sup> a) McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J. U.S. Patent 3408411, 1968. b) McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921-5940.

<sup>114</sup> Pour une revue, voir : Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475-4521 et les références ci-incluses.

Le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  réagit généralement avec une insaturation (alcène, énor, énorate, énamine...) tandis que les réactifs de trifluorométhylation électrophiles réagissent avec des nucléophiles, qui sont le plus souvent des fonctions insaturées riches en électrons (alcènes, énorls...). Quant aux réactifs de trifluorométhylation nucléophile, ils réagissent avec des électrophiles carbonés (aldéhydes, cétones...), soufrés, borés ou phosphorés. Signalons que la trifluorométhylation nucléophile ne fera pas l'objet de notre étude consacrée à la trifluorométhylation d'oléfines et dérivés. Cependant, un aperçu de la trifluorométhylation nucléophile sera donné en Annexe A2.

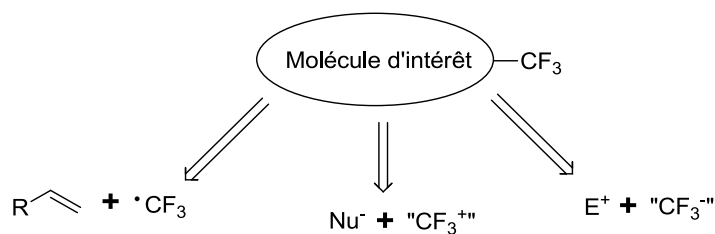


Schéma 94

Dans la suite de notre partie bibliographique, nous nous concentrerons sur les réactions de trifluorométhylation de composés insaturés non aromatiques incluant des oléfines, des énorls, des énorlates et des énamines. Etant donné l'étendue de la bibliographie dans ce domaine, seuls quelques exemples sélectionnés seront présentés. Par souci de clarté, nous avons opté pour une classification selon le réactif de trifluorométhylation utilisé, un même réactif pouvant donner lieu à une trifluorométhylation radicalaire ou ionique selon les conditions expérimentales utilisées.

### 1.2.1 Trifluorométhylation par $\text{CF}_3\text{I}$

La première trifluorométhylation radicalaire a été reportée à la fin des années 40 lorsque Haszeldine a découvert que le chauffage ou l'irradiation de  $\text{CF}_3\text{I}$  générât des radicaux par rupture homolytique de la liaison  $\text{C—I}$ .<sup>115</sup> En présence d'éthylène, les radicaux générés à partir de  $\text{CF}_3\text{I}$  conduisent à la formation du 3-iodo-1,1,1-trifluoropropane (Schéma 95). Une fois le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  généré, celui-ci s'additionne sur l'éthylène et l'adduit formé réagit ensuite avec une molécule de  $\text{CF}_3\text{I}$  pour former le produit iodotrifluorométhylé **II.B1**. Signalons que le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  permet de propager la réaction. Ce processus tandem se nomme ATRA (Transfert d'Atome intermoléculaire/Addition Radicalaire).

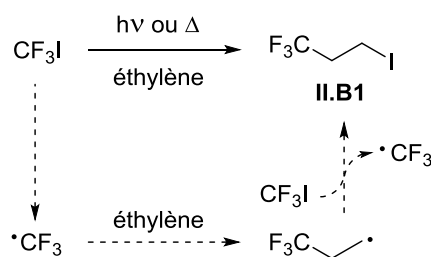


Schéma 95

<sup>115</sup> Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856-2861.

Depuis, de nombreux exemples de processus ATRA, impliquant l'addition de  $\text{CF}_3\text{I}$  sur des oléfines, ont été décrits en utilisant une variété d'initiateurs.<sup>116</sup> Des catalyseurs métalliques peuvent par exemple être utilisés pour réaliser la trifluorométhylation d'alcènes à partir de  $\text{CF}_3\text{I}$ . Citons les travaux de Fuchikami et d'Ojima qui ont réalisé la trifluorométhylation du vinyltriméthylsilane en présence de  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$  (Schéma 96).<sup>117</sup> Le produit iodotrifluorométhylé **II.B2** a été obtenu avec un excellent rendement de 85% avec seulement 1 équivalent de  $\text{CF}_3\text{I}$  et 0.3 mol % de catalyseur. Les auteurs n'ont pas proposé de mécanisme permettant d'expliquer la formation de **II.B2** mais on peut supposer que le complexe  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$  arrache l'atome d'iode à  $\text{CF}_3\text{I}$  et que le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  formé s'additionne sur l'alcène. L'adduit **J1** ainsi formé arracherait ensuite l'atome d'iode au complexe  $[\text{Ru}]\text{-I}$  pour donner le produit d'iodotrifluorométhylation **II.B2** et régénérer le catalyseur.<sup>118</sup>

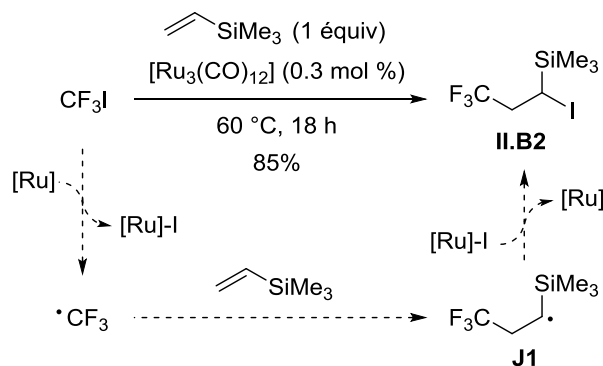


Schéma 96

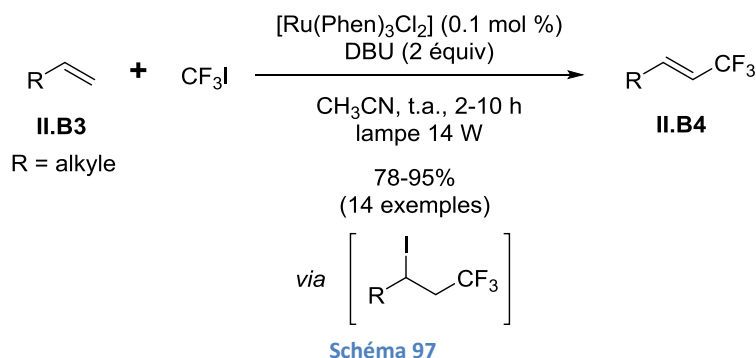
Récemment, Cho *et al.* ont développé la trifluorométhylation photochimique d'alcènes **II.B3** par  $\text{CF}_3\text{I}$  en utilisant la lumière visible (Schéma 97).<sup>119</sup> En présence du photocatalyseur  $[\text{Ru}(\text{Phen})_3\text{Cl}_2]$  et de DBU, les auteurs ont pu accéder aux composés vinyliques trifluorométhylés **II.B4** par un processus ATRA suivi de l'élimination de l'atome d'iode introduit sur l'oléfine grâce au DBU.

<sup>116</sup> Pour une liste non exhaustive des initiateurs utilisables, voir : a) Tsuchii, K.; Imura, M.; Kamada, N.; Hirao, T.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6658-6665. b) Maruoka, K.; Sano, H.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1985**, 1689-1692. c) Zhang, C.-P.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536-4559. d) Mikami, K.; Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Amikura, K.; Itoh, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4671-4673. e) Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2636-2649.

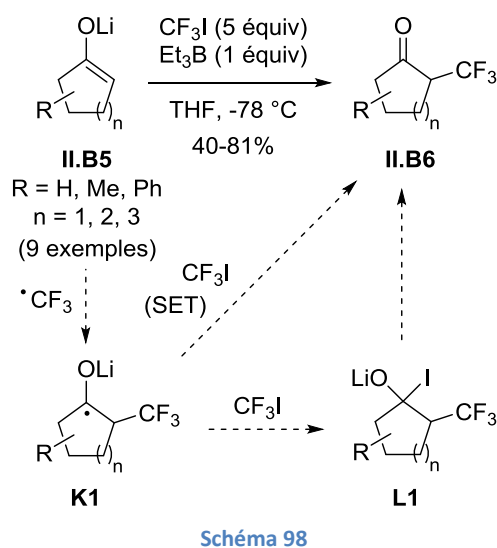
<sup>117</sup> Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 303-306.

<sup>118</sup> Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958.

<sup>119</sup> Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383-11387.



Des énoles et énoles peuvent également être trifluorométhylés selon un processus radicalaire. Par exemple, Mikami et Itoh ont montré que les énoles des cétones cycliques **II.B5** étaient trifluorométhylés par  $\text{CF}_3\text{I}$  en présence de triéthylborane avec de bons rendements (Schéma 98).<sup>120</sup> Contrairement à la trifluorométhylation de l'éthylène (Schéma 95), deux mécanismes différents peuvent rendre compte du processus. Après l'addition du radical  $\text{CF}_3^\bullet$  sur l'énole et la formation du radical **K1**, un transfert d'iode pourrait avoir lieu pour former l'intermédiaire **L1** et une élimination de  $\text{LiI}$  fournirait ensuite **II.B6**. Alternativement, un transfert mono-électronique (SET) pourrait avoir lieu entre le radical **K1** et une molécule de  $\text{CF}_3\text{I}$  pour conduire directement à **II.B6**.



Zakarian *et al.* ont réalisé la trifluorométhylation et perfluoroalkylation diastéréosélective d'énoles de zirconium de *N*-acyloxazidinones en présence du catalyseur  $(\text{PPh}_3)_3\text{RuCl}_2$ .<sup>121</sup> Dans le cas de la trifluorométhylation de **II.B7** par  $\text{CF}_3\text{I}$ , une charge catalytique assez élevée en  $(\text{PPh}_3)_3\text{RuCl}_2$  (15 mol %) est nécessaire pour obtenir un bon rendement (74%) en composé (*S,S*)-**II.B8** et une bonne diastéréosélectivité (r.d. = 9:1). Les auteurs proposent le même mécanisme que celui proposé pour la trifluorométhylation du vinyltriméthylsilane (Schéma 96). Signalons que le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  s'additionne ici sur l'énole de zirconium formé *in situ*.

<sup>120</sup> Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4883-4885.

<sup>121</sup> Herrmann, A. T.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6976-6979.



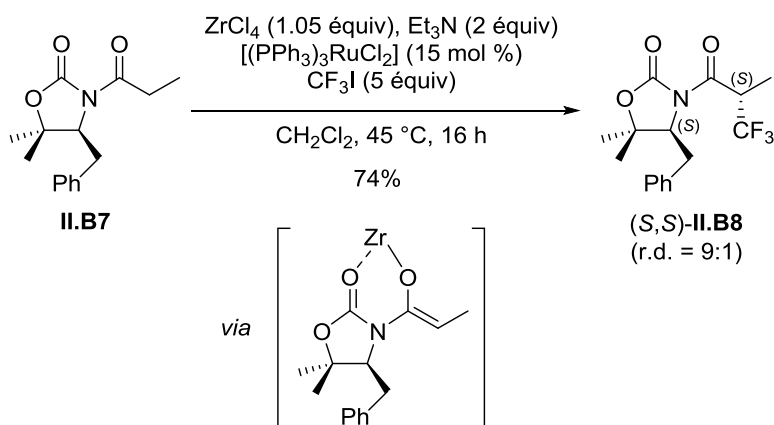


Schéma 99

Le groupe de MacMillan a développé la trifluorométhylation énantiosélective d'aldéhydes en présence de  $\text{CF}_3\text{I}$  et du complexe d'iridium photo-activable **II.B12** en irradiant le mélange avec une lampe fluorescente (Schéma 100).<sup>122</sup> La formation intermédiaire d'une énamine par réaction entre l'aldéhyde **II.B9** et l'organocatalyseur **II.B11** permet d'induire l'énantiosélectivité. Dans ces conditions, une large gamme d'aldéhydes  $\alpha$ -trifluorométhylés **II.B10** a été obtenue avec de bons rendements (61% à 86%) et d'excellents excès énantiomériques (90% à 99%).

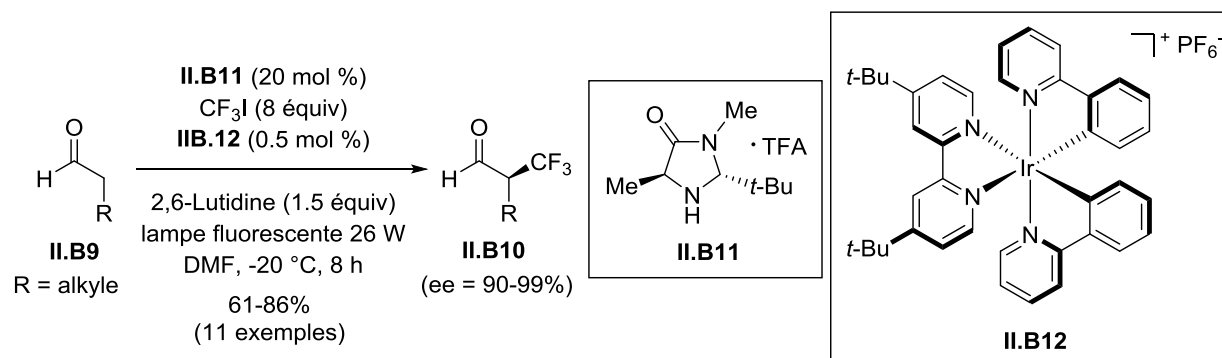


Schéma 100

Un mécanisme impliquant un cycle organocatalytique et un cycle photorédox concomittants a été proposé par les auteurs (Schéma 101). Le cycle organocatalytique débute par la réaction de l'aldéhyde **II.B9** avec l'imidazolidinone **II.B11** pour former l'énamine intermédiaire **M1**. Un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  provenant du cycle catalytique photorédox attaquerait ensuite la face la moins encombrée de l'énamine (la face *Si*) pour donner l'adduit **N1**. Ce dernier serait ensuite oxydé en iminium **O1** par un transfert mono-électronique (SET) avec l'oxydant **P1**, provenant de l'activation du catalyseur d'iridium **II.B12** sous irradiation d'une lampe fluorescente. L'hydrolyse de l'iminium **O1** donnerait l'aldéhyde  $\alpha$ -trifluorométhylé **II.B10** et régénérerait l'organocatalyseur **II.B11**. Le complexe réducteur **Q1** obtenu après le SET réagirait avec  $\text{CF}_3\text{I}$  et un second SET générerait le radical  $\text{CF}_3^\bullet$ , permettant ainsi de boucler le cycle catalytique photorédox.

<sup>122</sup> Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875-10877.

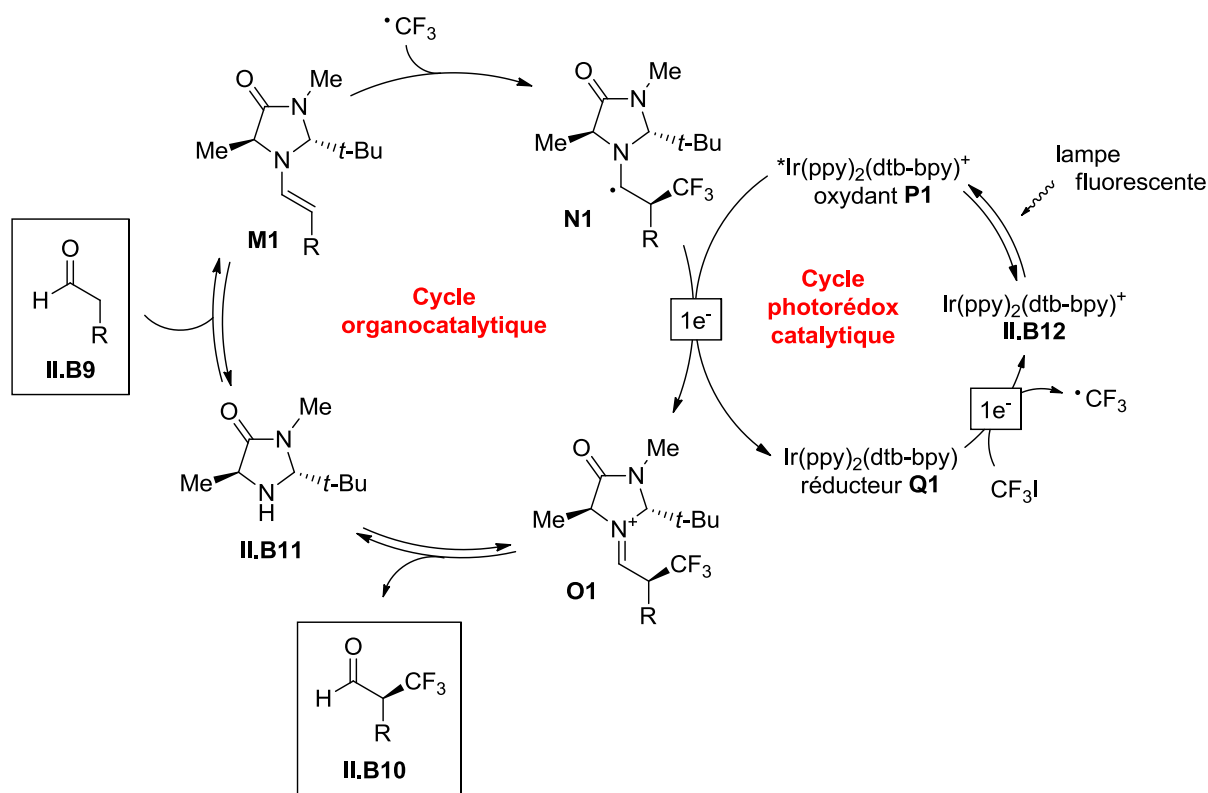


Schéma 101

Les méthodes développées impliquant l'utilisation de  $\text{CF}_3\text{I}$  ne sont pas simples à mettre en place expérimentalement puisque  $\text{CF}_3\text{I}$  est un gaz et il est souvent nécessaire de réaliser la réaction dans un autoclave. De plus, il est difficile de contrôler la quantité exacte introduite, surtout lorsque l'introduction de  $\text{CF}_3\text{I}$  se fait tout en chauffant le milieu réactionnel. Des réactifs alternatifs, moins coûteux et plus faciles à manipuler que  $\text{CF}_3\text{I}$ , ont été développés pour réaliser la trifluorométhylation d'alcènes activés ou non.

## 1.2.2 Trifluorométhylation à l'aide d'acide trifluoroacétique et dérivés

### 1.2.2.1 Acide trifluoroacétique

Afin de trouver un réactif alternatif à  $\text{CF}_3\text{I}$ , Muller<sup>123</sup> ainsi que Uneyama et Nanbu<sup>124</sup> ont montré qu'il était possible de générer un radical  $\text{CF}_3\cdot$  par oxydation électrochimique de l'acide trifluoroacétique et que ce radical s'additionnait sur des acides acryliques ou dérivés. Cependant, des mélanges complexes sont généralement obtenus dans ces conditions, ce qui rend cette méthode non viable d'un point de vue synthétique (Schéma 102).

<sup>123</sup> Muller, N. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 263-265.

<sup>124</sup> Uneyama, K.; Nanbu, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4598-4599.

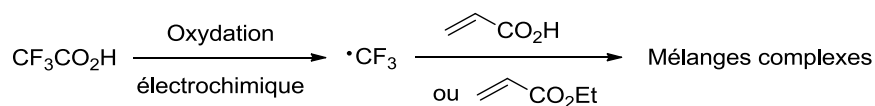


Schéma 102

En revanche, Uneyama et Dan-oh ont démontré que le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  pouvait être généré par oxydation électrochimique de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , à l'aide d'une électrode de platine, et que celui-ci pouvait s'additionner sur le fumaronitrile **II.B13** ou sur des oléfines apparentées (Schéma 103).<sup>125</sup> Le produit trifluorométhylé **II.B14** a été obtenu par combinaison du radical  $\text{CF}_3^\bullet$ , formé à l'anode avec le radical succinyle formé à la cathode. Cette méthode reste cependant très spécifique et difficile à mettre en œuvre expérimentalement.

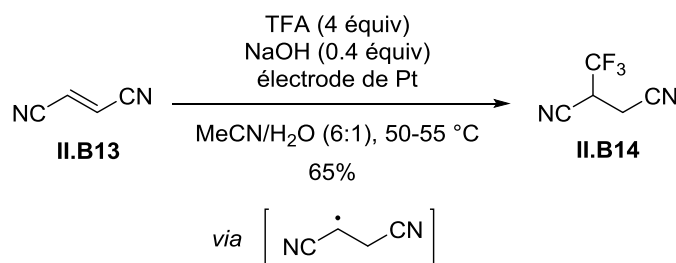


Schéma 103

#### 1.2.2.2 Dérivés de l'acide trifluorométhanesulfonique

Contrairement à l'acide trifluoroacétique, des dérivés de l'acide trifluorométhanesulfonique se sont révélés être des sources efficaces de  $\text{CF}_3^\bullet$ . Le groupe de Sawada a montré qu'en présence du catalyseur  $(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}_2$ , un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  était généré à partir de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  et que ce radical s'additionnait sur une variété d'alcènes **II.B15** selon un processus ATRA (Schéma 104).<sup>126</sup> Une température élevée (120 °C) est nécessaire pour obtenir les produits chloro-trifluorométhylés aliphatiques correspondants **II.B16** avec des rendements qui sont moyens à bons (34-87%).

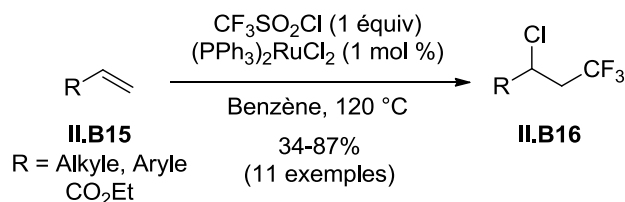


Schéma 104

La réaction entre le catalyseur de ruthénium(II) **R1** et  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  permettrait de former le radical  $\text{CF}_3\text{SO}_2^\bullet$  et le complexe de ruthénium(III) **S1** (Schéma 105). Après départ de  $\text{SO}_2$ , le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  s'additionnerait sur l'alcène **II.B15** et l'adduit **T1** réagirait avec le complexe **S1** pour former le produit **II.B16** et régénérer le catalyseur **R1** ce qui bouclerait le cycle catalytique.

<sup>125</sup> Dan-oh, Y.; Uneyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 2993–2996.

<sup>126</sup> Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 627-633.

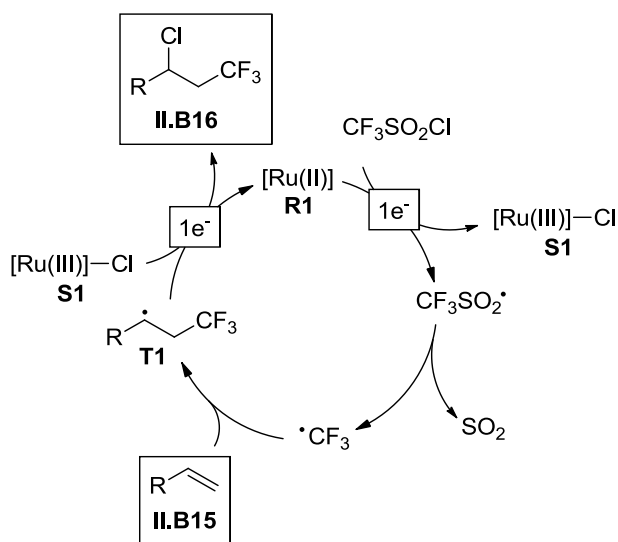


Schéma 105

De manière similaire, le groupe de Langlois a montré que, sous irradiation UV,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SPh}$  réagissait de la même façon que  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  vis-à-vis d'un alcène.<sup>127</sup> En présence de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SPh}$ , l'alcène **II.B17** est transformé en un mélange du thioéther trifluorométhylé **II.B18** souhaité et de l'alcane trifluorométhylé **II.B19** dans un rapport 6:4 avec un rendement global de 82% (Schéma 106). La formation de **II.B19** s'explique par une propagation de la réaction suffisamment lente pour que le radical intermédiaire soit protoné.

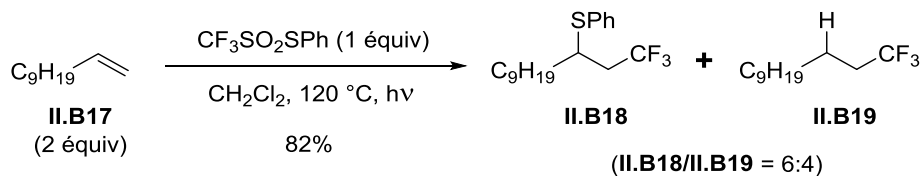


Schéma 106

Langlois *et al.* ont également montré que le sel de trifluorométhanesulfinate  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{M}$  ( $\text{M} = \text{Na}$  ou  $\text{K}$ ), connu maintenant sous le nom de réactif de Langlois, pouvait former le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  en conditions oxydantes. Ce réactif permet de réaliser la trifluorométhylation efficace de composés aromatiques<sup>128</sup> mais des mélanges de produits sont obtenus dans le cas d'alcènes variés.<sup>129</sup> Par exemple, un mélange du composé vinylique trifluorométhylé **II.B20**, du composé aliphatique trifluorométhylé **II.B19** et du composé allylique trifluorométhylé **II.B21** a été obtenu dans un rapport 78:12:10 avec un rendement global de 69% à partir de l'alcène **II.B17** (Schéma 107).

<sup>127</sup> Billard, T.; Roques, N.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3069–3072.

<sup>128</sup> Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525–7528.

<sup>129</sup> Tommasino, J.-B.; Brondex, A.; Médebielle, M.; Thomalla, M.; Langlois, B. R.; Billard, T. *Synlett* **2002**, 10, 1697–1699.

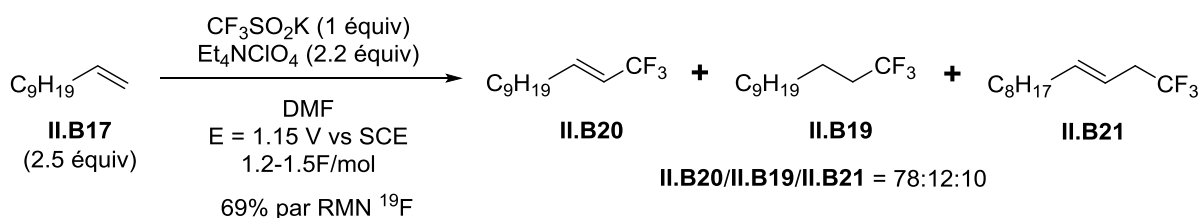


Schéma 107

Malgré ce résultat mitigé, plusieurs groupes se sont intéressés au réactif de Langlois et des méthodes de trifluorométhylation ont été développées avec  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{M}$  ( $\text{M} = \text{Na}, \text{K}$ ). Maiti *et al.* ont réalisé la trifluorométhylation des alcènes **II.B22** en utilisant le réactif de Langlois en présence d'une quantité catalytique d' $\text{AgNO}_3$ , de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  et de l'oxygène de l'air (Schéma 108).<sup>130</sup> Dans ces conditions, une large variété de cétones  $\alpha$ -trifluorométhylées **II.B23** a été obtenue avec de bons rendements (de 42% à 92%).

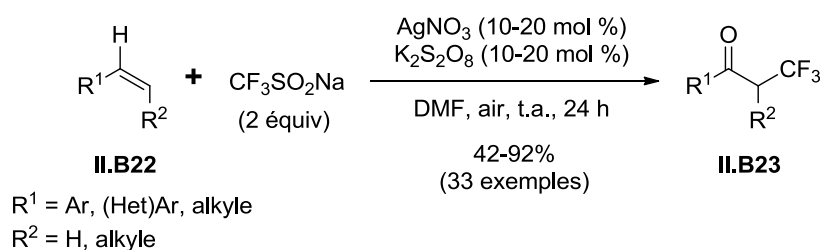


Schéma 108

Le mécanisme proposé par les auteurs est représenté dans le schéma ci-dessous (Schéma 109). Le réactif de Langlois réagirait avec le sel d'argent(I) pour former le radical  $\text{CF}_3^\bullet$ ,  $\text{Ag}(0)$  et du  $\text{SO}_2$  qui serait libéré dans le milieu réactionnel. Le radical  $\text{CF}_3^\bullet$  s'additionnerait ensuite sur l'oléfine **II.B22** pour conduire à l'adduit **U1** qui serait oxydé par l'oxygène de l'air pour donner la cétone  $\alpha$ -trifluorométhylée **II.B23**.

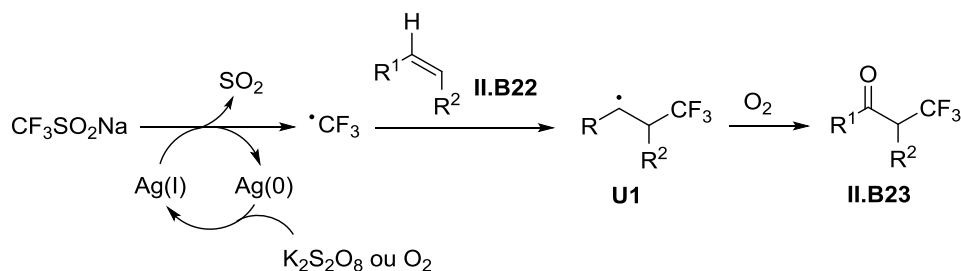


Schéma 109

Récemment, le groupe de Liu a développé une trifluorométhylation décarboxylante d'acides styréniques **II.B24** en présence du réactif de Langlois, d'un initiateur de radicaux (l'hydroperoxyde de *tert*-butyle TBHP) et d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre (10 mol %).<sup>131</sup> Dans ces conditions, une large gamme d'acides contenant des aryles et hétéroaryles riches en électrons a été convertie en composés

<sup>130</sup> Deb, A.; Manna, S.; Modak, A.; Patra, T.; Maity, S.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9747–9750.

<sup>131</sup> Li, Z.; Cui, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 406-409.

$$\begin{array}{ccc}
 \text{(Het)Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} & \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O} (2.5:1), 50^\circ\text{C}]{\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} (10 \text{ mol } \%), \text{TBHP} (5 \text{ \u00e9quiv})} & \text{(Het)Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CF}_3 \\
 \text{II.B24} \quad (24 \text{ exemples}) \quad (3 \text{ \u00e9quiv}) & & \text{II.B25} \quad (E)/(Z) = 76:24-98:2 \\
 & & 41-85\%
 \end{array}$$

Sch\u00e9ma 110

Cu(II), TBHP

↓

CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na

↓

•CF<sub>3</sub> + SO<sub>2</sub>

Cu(I)  
TBHP

↓

CO<sub>2</sub> + (Het)Ar-CH=CH-CF<sub>3</sub>  
**II.B25**

↓

(Het)Ar-CH=CH-CO<sub>2</sub>H  
**II.B24**

(Het)Ar-CH(CO<sub>2</sub>)-CF<sub>3</sub> •  
**W1**

(Het)Ar-CH=CH-CO<sub>2</sub> •  
**V1**

•CF<sub>3</sub>

Schéma 111

<sup>132</sup> Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. J. *Am. Soc. Chem.* **1958**, 80, 756-756.

153

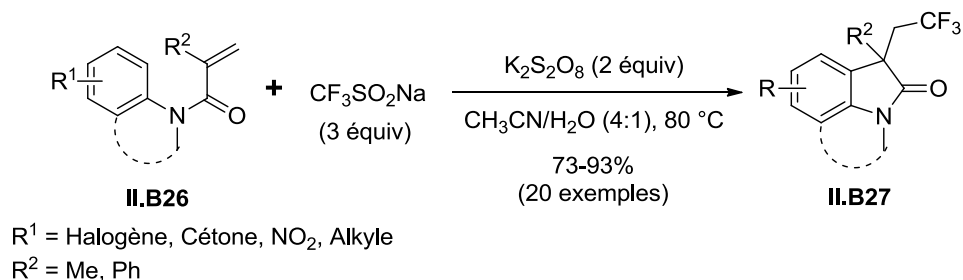


Schéma 112

### 1.2.3 Trifluorométhylation par des sels chalcogènes possédant un groupement $\text{CF}_3$

#### 1.2.3.1 Préparation des sels de chalcogènes

L'un des premiers réactifs de trifluorométhylation électrophile a été développé par Yagupolskii *et al.* en 1984 (Schéma 113).<sup>134</sup> Les auteurs ont synthétisé le sel de sulfonium **II.B30** par traitement du sulfoxide **II.B28** avec  $\text{SF}_3^+\text{SbF}_6^-$  et substitution nucléophile du fluorosulfonium **II.B29** par le méthoxybenzène (Schéma 113).

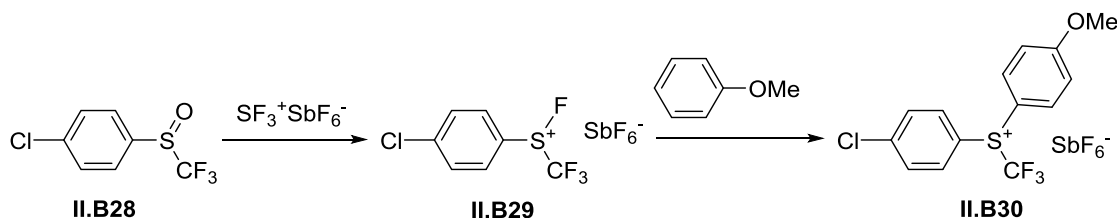


Schéma 113

Le groupement méthoxy porté par l'un des deux motifs aryles du sulfonium **II.B30** abaisse l'électrophilie de l'atome de soufre et la réactivité de **II.B30** en est réduite. Suite à ces travaux, Umemoto et Ishihara développèrent de nouveaux réactifs de trifluorométhylation électrophiles basés sur le motif (trifluorométhyle)dibenzophényle (Schéma 114).<sup>135</sup> Les réactifs connus aujourd'hui sous le nom de réactifs d'Umemoto correspondent au tétrafluoroborate de sulfonium **II.B33** et au triflate de sulfonium **II.B34**.

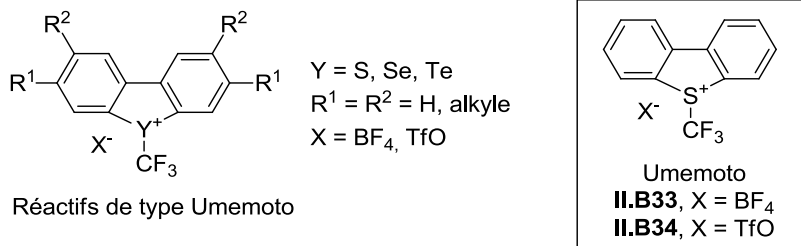


Schéma 114

<sup>134</sup> Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103-106.

<sup>135</sup> a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579-3582. b) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156-2164.

Ces réactifs peuvent être synthétisés de deux manières différentes : soit par oxydation du thio- ou séléno-éther trifluorométhylé **II.B35** au *m*-CPBA et cyclisation de l'oxyde formé **II.B36** en présence d'anhydride triflique ou par fluoration directe du thio- ou séléno-éther trifluorométhylé **II.B37** par  $F_2/N_2$  en présence d'acide triflique puis échange du contre-ion par  $HBF_4$  pour obtenir les sels de tétrafluoroborate (Schéma 115).<sup>135</sup>

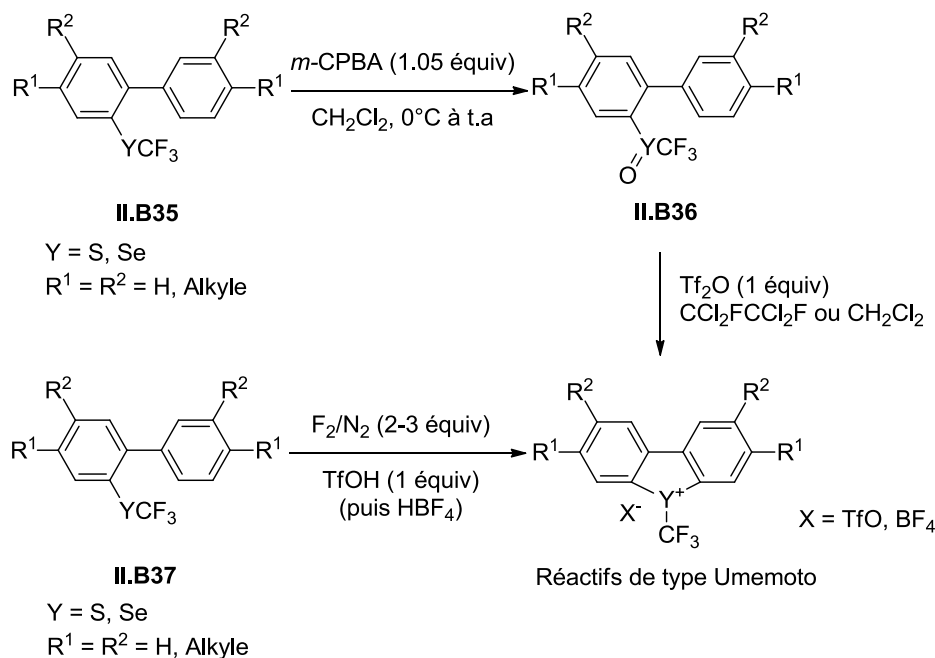


Schéma 115

Des dérivés à base de tellure ont également été synthétisés, tels que **II.B39-40**, ils ont été obtenus par cyclisation du composé **II.B38** via un traitement à l'anhydride triflique en présence de DMSO, suivi de l'échange du contre-ion par réaction avec *n*-Bu<sub>4</sub>NBr puis AgBF<sub>4</sub> dans le cas de **II.B40** (Schéma 116).<sup>135</sup>

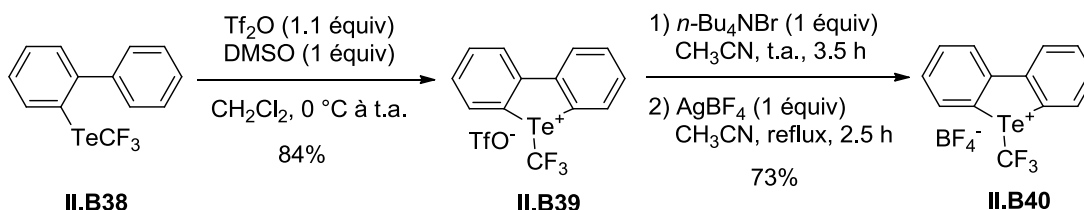


Schéma 116

Signalons que les précurseurs trifluorométhylés soufrés, sélénés et téllurés **II.B35**, **II.B37** et **II.B38** ont tous été synthétisés par alkylation du thiol, du sélénure et du tellure correspondant en présence d'un excès de  $CF_3Br$  ou  $CF_3I$ .

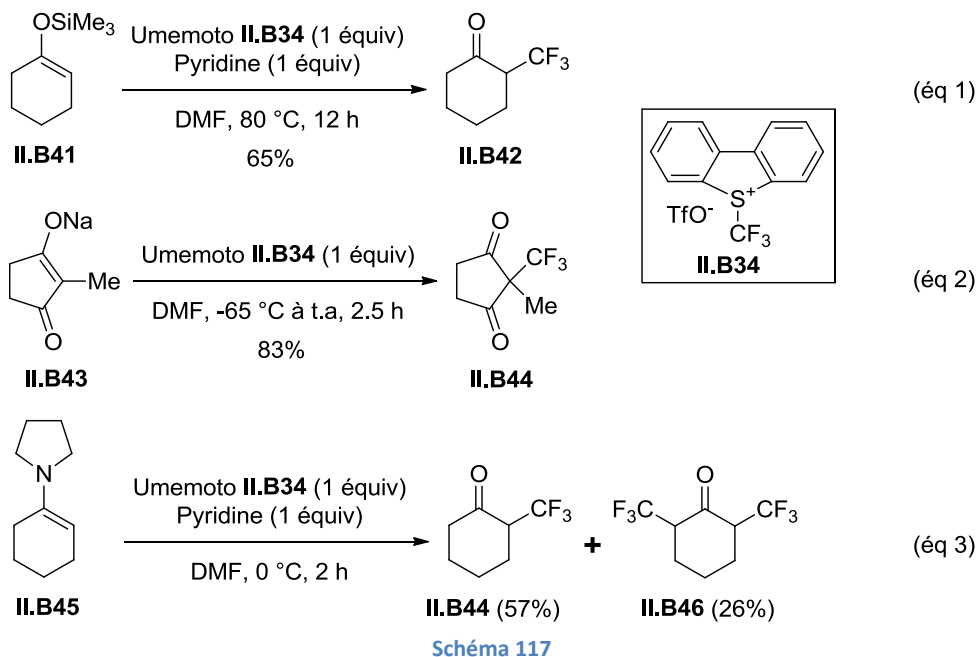
### 1.2.3.2 Trifluorométhylation électrophile par les sels de chalcogènes

Les mécanismes impliqués lors des réactions de trifluorométhylation en présence des sels de chalcogènes ne sont pas tous connus et/ou prouvés. Il est donc possible que les méthodes de



trifluorométhylation, développées à partir de ces réactifs, soient ioniques, radicalaires ou les deux à la fois.

Les sels de chalcogènes permettent de réaliser la trifluorométhylation d'une variété de nucléophiles.<sup>136</sup> Par exemples, l'éther d'énol silylé **II.B41** et l'énolate **II.B43** ont pu être trifluorométhylés par le réactif d'Umemoto **II.B34** (Schéma 117, éq 1-2). La réaction de trifluorométhylation de l'énamine **II.B45** a également été réalisée mais, dans ce cas, un mélange des produits mono- et di-trifluorométhylés **II.B44** et **II.B46** a été obtenu (Schéma 117, éq 3).



Les auteurs ont observé que la réactivité des sels chalcogènes augmentait dans l'ordre  $\text{Te} < \text{Se} < \text{S}$ , les sels les plus réactifs étant ceux dont le noyau aromatique est substitué par un groupement nitro ( $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ ) (Schéma 114). Ainsi, en ajustant la réactivité du sel de chalcogène, il est possible de réaliser la trifluorométhylation d'une large gamme de nucléophiles mous et durs.

Parmi les exemples de trifluorométhylation d'alcènes activés en présence des réactifs d'Umemoto, citons la trifluorométhylation énantiosélective des  $\beta$ -cétoesters cycliques **II.B47** en présence du réactif d'Umemoto **II.B33** et de la guanidine énantioenrichie **II.B48**, décrite par Shibata *et al.* (Schéma 118).<sup>137</sup> Dans ces conditions, les  $\beta$ -cétoesters cycliques trifluorométhylés **II.B49** ont été obtenus avec des rendements moyens (9-67%) et des énantiosélectivités modérées (54-70%).

<sup>136</sup> a) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757-1778. b) Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 65.

<sup>137</sup> Noritake, S.; Shibata, N.; Nomura, Y.; Huang, Y.; Matsnev, A.; Nakamura, S.; Toru, T.; Cahard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3599-3604.

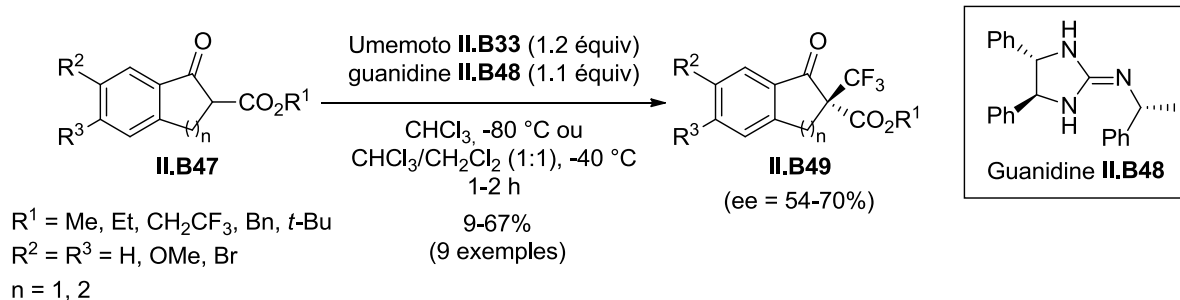


Schéma 118

Cahard *et al.* ont montré que le réactif d'Umemoto **II.B34** permettait de réaliser la trifluorométhylation régiosélective des acrylamides **II.B50** (Schéma 119).<sup>138</sup> En présence de cuivre et d'un large excès d'additifs (TFA, DMF), les acrylamides trifluorométhylés **II.B51** de configuration (Z) ont été obtenus avec des rendements moyens (11-69%). Les auteurs ont postulé que la régiosélectivité provenait de la fonction amide qui agirait en tant que groupe directeur et qui permettrait l'activation d'une liaison C-H de l'alcène.

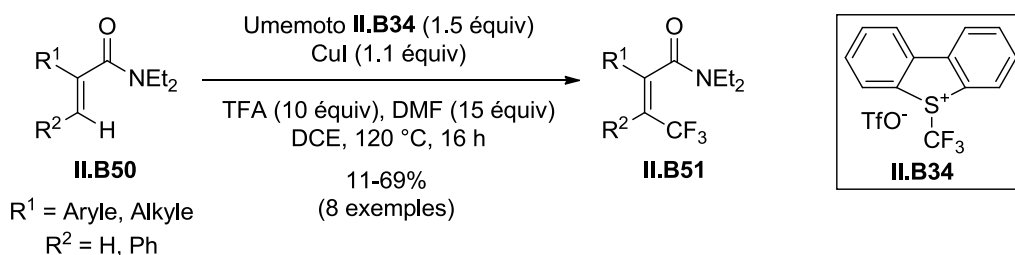


Schéma 119

A ce jour, relativement peu de méthodes de trifluorométhylation d'alcènes non activés par les réactifs d'Umemoto ont été développées.<sup>139</sup> Liu, Fu *et al.* ont reporté la trifluorométhylation d'alcènes terminaux non-activés **II.B52** catalysée par un complexe de cuivre (Schéma 120).<sup>140</sup> Malheureusement, dans la plupart des alcènes, un mélange du composé allylique trifluorométhylé **II.B53**, du composé vinylique trifluorométhylé **II.B54** et du composé aliphatique trifluorométhylé **II.B55** a été obtenu bien que le composé allylique trifluorométhylé **II.B53** soit généralement le produit largement majoritaire (mélanges 6:0:1-19:1:1.5).

<sup>138</sup> Besset, T.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 413–418.

<sup>139</sup> Pour une mini-revue traitant des dernières avancées en trifluorométhylation par les réactifs d'Umemoto, voir : Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6580–6589.

<sup>140</sup> Xu, J.; Fu, Y.; Luo, D.-F.; Jiang, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Gong, T.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15300–15303.

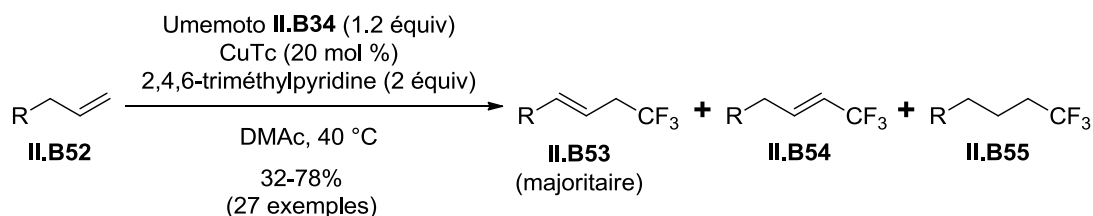


Schéma 120

Les auteurs ont proposé un mécanisme permettant de rationaliser la formation des différents produits obtenus lors de la réaction de trifluorométhylation (Schéma 121). Ce mécanisme débiterait par la formation du complexe de cuivre **X1**, provenant de CuTc et de la 2,4,6-triméthylpyridine, qui réagirait avec le réactif d'Umemoto **II.B34** pour donner le complexe **Y1**. Cet intermédiaire **Y1** se complexerait ensuite au substrat **II.B52** et l'insertion de l'oléfine dans la liaison Cu-CF<sub>3</sub> formerait le complexe **A2**, qui pourrait être protoné pour former le sous-produit CF<sub>3</sub> aliphatique **II.B55**. D'autre part, après élimination du ligand et complexation du carboxylate du ligand Tc, le complexe **B2** résultant entrainerait la formation des produits **II.B53** et **II.B54** par  $\beta$ -élimination et régènererait le complexe de départ **X1**.

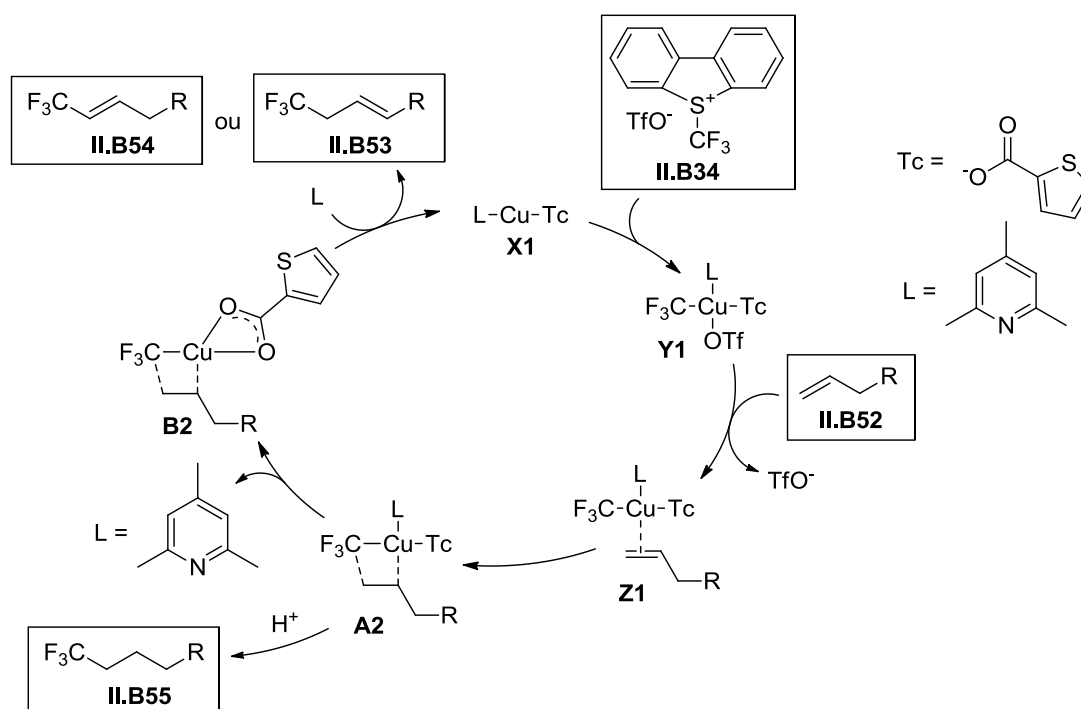


Schéma 121

Récemment, Akita *et al.* ont mis au point des méthodes d'oxy-, d'amino- et de carbo-trifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif d'Umemoto **II.B33**. Ces réactions sont catalysées photochimiquement par des complexes métalliques photorédox (Schéma 122). En présence du photocatalyseur [*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>], une large variété d'alcènes **II.B56** a été transformée en éthers trifluorométhylés **II.B57** ou en alcools trifluorométhylés **II.B58** en fonction du mélange de solvants

utilisés, respectivement  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ROH}$  ou acétone/ $\text{H}_2\text{O}$  (Schéma 122, éq 1).<sup>141</sup> En présence du photocatalyseur  $[\text{Ru}(\text{ppy})_3](\text{PF}_6)_2$  et d'acétonitrile, les dérivés styréniques **II.B59** ont été transformés en acétamides trifluorométhylés **II.B60** selon une réaction de type Ritter (Schéma 122, éq 2).<sup>142</sup> En présence d'une base appropriée, le photocatalyseur  $[\text{Ru}(\text{ppy})_3](\text{PF}_6)_2$  a également permis d'obtenir des lactones trifluorométhylées **II.B62** et **II.B64**, provenant respectivement d'une cyclisation *exo* des acides insaturés **II.B61** (Schéma 122, éq 3) et d'une cyclisation *endo* des acides insaturés **II.63** (Schéma 122, éq 4). La régiosélectivité de ce processus s'explique par la stabilité du radical intermédiaire formé.<sup>143</sup>

---

<sup>141</sup> Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571.

<sup>142</sup> Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136-2139.

<sup>143</sup> Yasu, Y.; Arai, Y.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780-783.

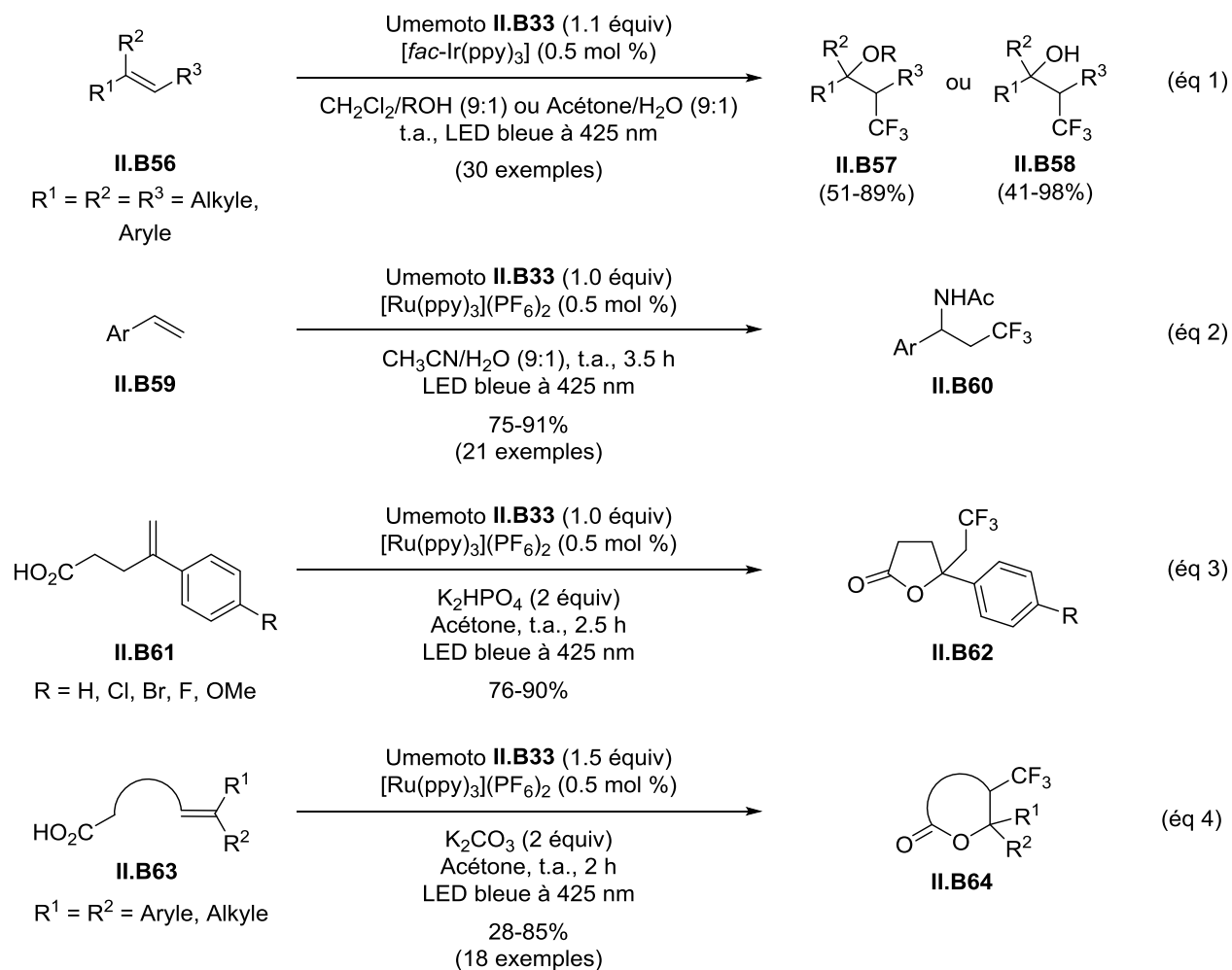
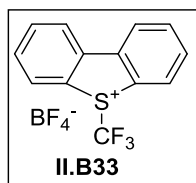


Schéma 122

Dans toutes ces méthodes, l'espèce  $\text{CF}_3$  réactive serait un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  formé par réduction du réactif d'Umemoto **II.B33** par le catalyseur **F2** sous sa forme excitée, générée photochimiquement (Schéma 123). Ce radical  $\text{CF}_3^\bullet$  s'additionnerait sur l'oléfine **II.B56** pour générer le radical **C2**, le plus stable. Ce radical **C2** serait oxydé en cation **D2** par la forme oxydée du photocatalyseur **G2** ce qui régénérerait ce dernier à sa forme fondamentale **E2**. Le cation **D2** pourrait également être formé par réaction du radical **C2** avec le réactif d'Umemoto **II.B33** ce qui générerait un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  et propagerait la réaction, d'où la faible charge en photocatalyseur utilisée (0.5 mol %). Le cation **D2** réagirait alors avec le nucléophile présent dans le milieu réactionnel pour former le produit trifluorométhylé **II.B57** ou **II.B58** en fonction du solvant.

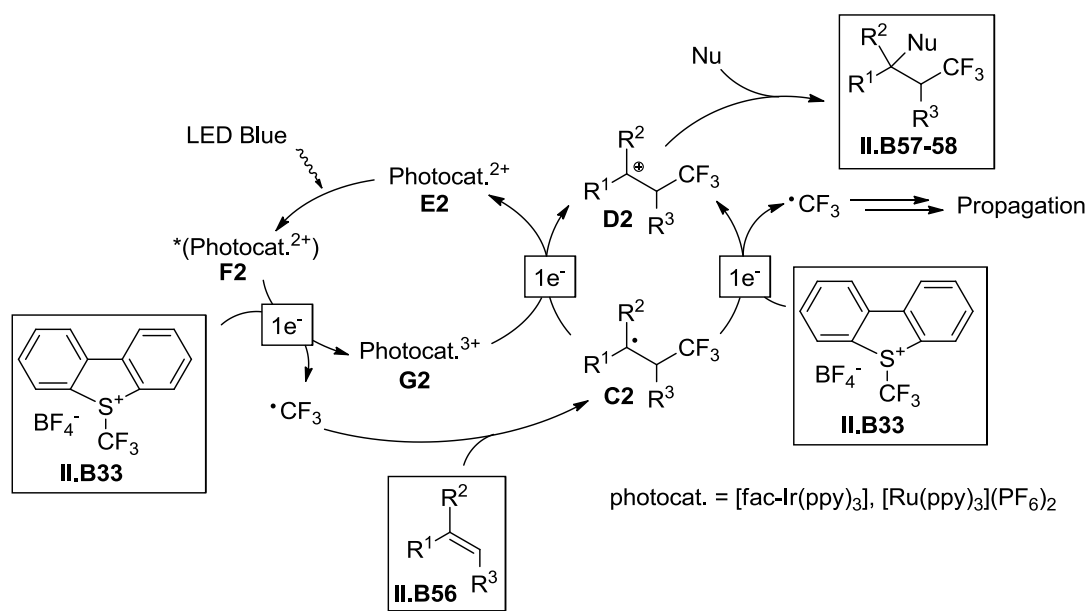


Schéma 123

Signalons que peu d'exemples d'hydrotrifluorométhylation ont été décrits dans la bibliographie. En 2013, le groupe de Gouverneur a montré qu'une variété d'alcènes **II.B65** pouvait être convertie en composés aliphatiques trifluorométhylés **II.B66** avec des rendements corrects (39-78%) en présence du réactif d'Umemoto **II.B34** et du catalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O par irradiation sous lumière visible (Schéma 124).<sup>144</sup>

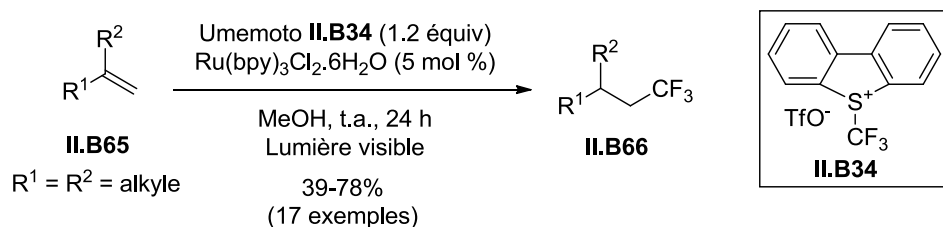


Schéma 124

Dans les conditions de Gouverneur *et al.*, comme dans celles d'Akita *et al.*, un radical CF<sub>3</sub>• serait formé par réduction du réactif d'Umemoto **II.B34** par le catalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dans son état excité **I2** (Schéma 125). Le radical CF<sub>3</sub>• s'ajouterait sur l'oléfine **II.B65** pour donner le radical **K2**. Le méthanol jouerait alors un rôle important : il permettrait de protoner **K2** pour conduire au composé aliphatique trifluorométhylé **II.B66** et d'autre part, il serait oxydé en formaldéhyde par **J2** pour régénérer **H2** et boucler le cycle catalytique.

<sup>144</sup> Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Médebielle, M.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505–2508.

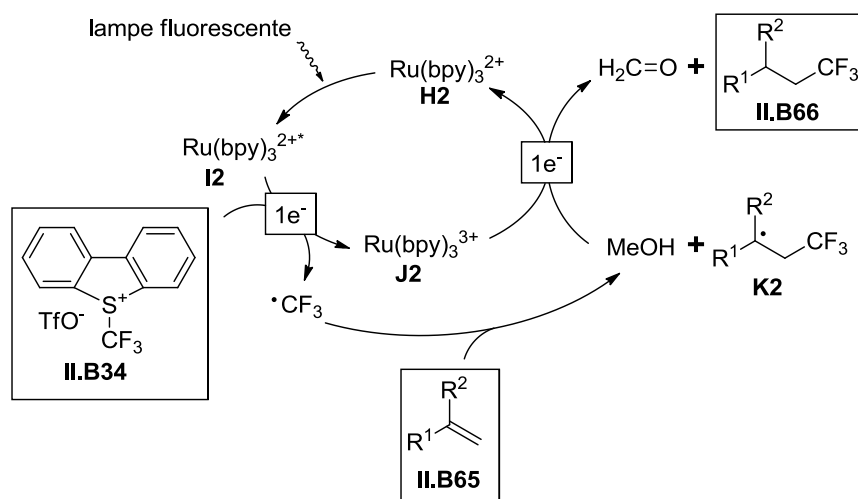


Schéma 125

Bien que les sels de sulfonium d'Umemoto **II.B33-34** soient les réactifs les plus utilisés, d'autres sels de sulfonium ont été développés pour réaliser la trifluorométhylation d'une variété de substrats.<sup>136</sup> Cependant, il faut signaler que la synthèse de ces réactifs de trifluorométhylation électrophiles est longue et c'est pourquoi des réactifs comportant un atome d'iode hypervalent ont pris une place prépondérante dans les nouvelles méthodes de trifluorométhylation reportées ces dernières années.

#### 1.2.4 Trifluorométhylation à partir du réactif de Ruppert-Prakash $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$

Dès 1984, le trifluorométhyltriméthylsilane ( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ) a été préparé par Ruppert *et al.* à partir de  $\text{CF}_3\text{Br}$  et de  $\text{TMSCl}$  en présence de la phosphine aminée  $(\text{Et}_2\text{N})_3\text{P}$  (Schéma 126, éq 1).<sup>145</sup> De nos jours, de nombreuses méthodes alternatives de synthèse de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  existent.<sup>146a-e</sup> Ce composé est accessible par réaction de  $\text{CF}_3\text{I}$  et  $\text{TMSCl}$  en présence du tétrakis(diméthylamino)éthylène (Schéma 126, éq 2).<sup>146c</sup> Il est également possible de l'obtenir par réduction de la trifluorométhylphénylsulfone en présence de  $\text{TMSCl}$  (Schéma 126, éq 3).<sup>146d</sup> Récemment, le groupe de Prakash a synthétisé  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  par déprotonation du fluoroforme en présence de  $\text{TMSCl}$  (Schéma 126, éq 4).<sup>146e</sup> Par cette méthode, il est également possible d'accéder à des analogues de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  possédant un silane avec d'autres substituants alkyles ( $\text{CF}_3\text{SiEt}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{Si}(i\text{Pr})_3$ ,  $\text{CF}_3\text{Si}(t\text{-Bu})\text{Me}_2$ ).

<sup>145</sup> Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195-2198.

<sup>146</sup> a) Ramaiah, P.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. *Org. Synth.* **1995**, 72, 232-240. b) Krishnamurti, R.; Bellew, D. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984-989. c) Pawelke, G. J. *Fluorine. Chem.* **1989**, 42, 429-433. d) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457-4463. e) Prakash, G. K. S.; Jog, P. V.; Batamack, P. T. D.; Olah, G. A. *Science* **2012**, 338, 1324-1327.

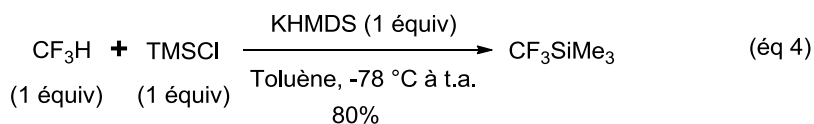
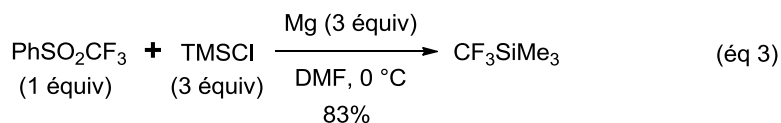
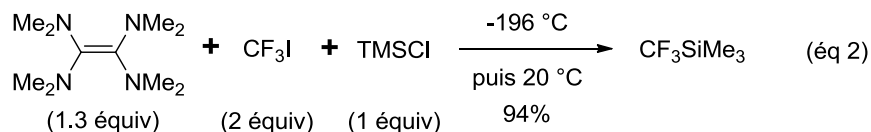
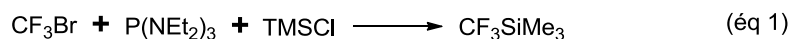


Schéma 126

#### 1.2.4.1 Trifluorométhylation nucléophile

Le réactif de Ruppert-Prakash et ses dérivés sont utilisés pour réaliser des réactions de trifluorométhylation nucléophile *via* la génération de l'anion  $\text{CF}_3^-$  *in situ*. Le plus souvent, une source d'ion fluorure, possédant une forte affinité pour le silicium, est utilisée mais dans certaines conditions, une base de type alkoxyde peut être employée ou même un acide de Lewis. L'anion  $\text{CF}_3^-$  ainsi généré peut ensuite s'additionner sur une variété d'électrophiles (Schéma 127). Comme mentionné précédemment, cette réactivité ne sera pas développée ici. Des exemples de trifluorométhylation nucléophile en présence de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  sont donnés en Annexe A2.

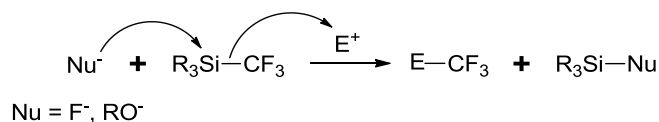


Schéma 127

#### 1.2.4.2 Trifluorométhylation radicalaire

Qing *et al.* ont développé deux méthodes de trifluorométhylation d'alcènes non activés en présence du réactif de Ruppert-Prakash. Dans la première, le complexe de cuivre(I)  $\text{CuTc}$  et le dérivé d'iode hypervalent  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  ont été utilisés en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour obtenir les composés allyliques trifluorométhylés **II.B68** avec de bons rendements à partir des alcènes **II.B67** (Schéma 128).<sup>147</sup>

<sup>147</sup> Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106-2109.



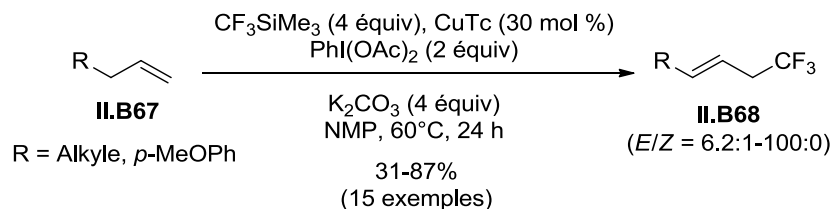


Schéma 128

En se basant sur des expériences réalisées en présence d'inhibiteurs de radicaux, les auteurs ont proposé que dans un premier temps, l'alcène **II.B67** soit oxydé en radical cationique **L2** par CuTc et PhI(OAc)<sub>2</sub> via un transfert mono-électronique (SET) (Schéma 129). L'anion CF<sub>3</sub><sup>-</sup> généré à partir de CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> s'additionnerait sur l'intermédiaire radical cation **L2** pour former le radical le plus substitué **M2**. Un deuxième SET aurait lieu et entraînerait l'oxydation du radical **M2** en cation **N2** et une déprotonation par la base, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, conduirait au composé allylique trifluorométhylé **II.B68**.

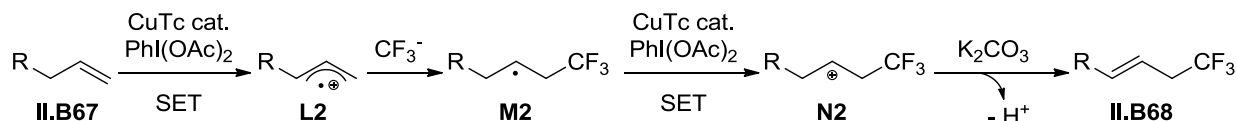


Schéma 129

Dans leur deuxième méthode, Qing *et al.* ont utilisé un sel d'argent, AgNO<sub>3</sub>, et le dérivé d'iode hypervalent PhI(OAc)<sub>2</sub> en présence de NaOAc. Dans ces conditions, les auteurs ont obtenu les produits d'hydrotrifluorométhylation **II.B70** à partir des alcènes **II.B69** mais un large excès de réactifs est nécessaire pour obtenir des rendements corrects en produits trifluorométhylés **II.B70** (Schéma 130).<sup>148</sup>

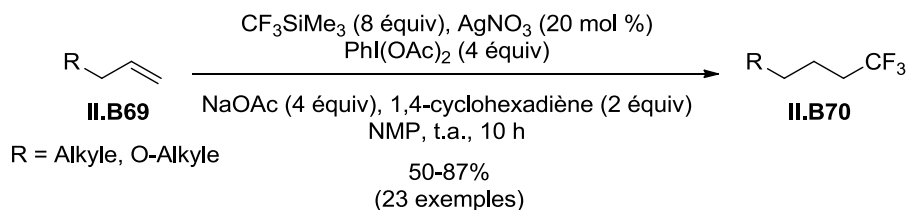


Schéma 130

Pour expliquer la formation des produits d'hydrotrifluorométhylation **II.B70**, un mécanisme radicalaire a été proposé par les auteurs (Schéma 131). Un radical CF<sub>3</sub><sup>•</sup>, généré à partir de CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, s'additionnerait sur l'alcène **II.B69** et un arrachement d'hydrogène par le radical formé **O2** fournirait directement le composé **II.B70**.

<sup>148</sup> Wu, X.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2198-2202.

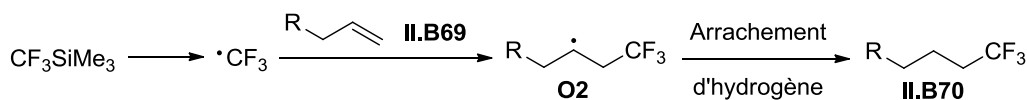


Schéma 131

### 1.2.5 Réactifs de trifluorométhylation à partir de dérivés d'iode hypervalent

Bien que les dérivés d'iode hypervalents **II.B71** aient été décrits par Yagupolskii *et al.* et par Umemoto et Kuriu à la fin des années 70,<sup>149</sup> ces dérivés ne comportaient que des chaînes perfluoroalkyles car ceux possédant un groupement  $\text{CF}_3$  n'étaient pas stables (Schéma 132).

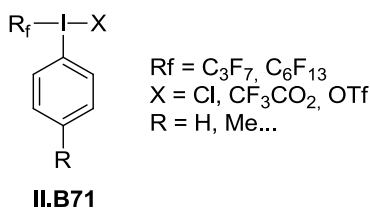


Schéma 132

#### 1.2.5.1 Génération *in situ* d'un réactif d'iode hypervalent possédant un groupement $\text{CF}_3$

Récemment, Wang, Liu *et al.* ont montré que le dérivé d'iode hypervalent possédant un groupement  $\text{CF}_3$  **II.B72** pouvait être généré *in situ* à partir de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et du réactif de Ruppert-Prakash ( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ) par traitement avec des ions fluorures ( $\text{KF}$ ). Le dérivé d'iode hypervalent **II.B72** généré *in situ* a permis aux auteurs de réaliser la trifluorométhylation des thioacétals de cétones **II.B73** avec de bons rendements (Schéma 133).<sup>150</sup>

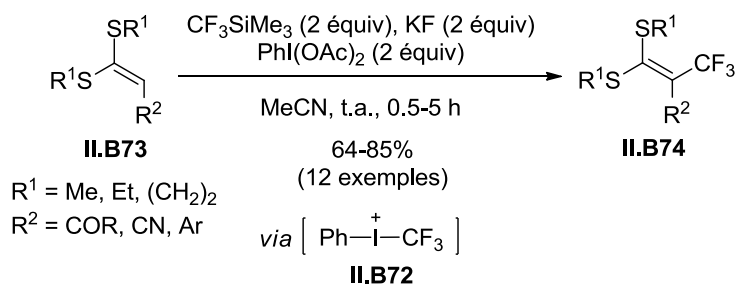


Schéma 133

Pour rationaliser la formation des thioacétals trifluorométhylés, et en se basant sur une étude par HRMS, les auteurs ont proposé que la réaction de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  avec  $\text{KF}$  fournisse l'espèce silylée pentacoordinnée **P2** (Schéma 134). Cette espèce serait oxydée par le dérivé d'iode hypervalent  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pour former le dérivé d'iode hypervalent **Q2** qui éliminerait un ligand acétate, ce qui générerait le dérivé d'iode

<sup>149</sup> a) Yagupolskii, L. M.; Maletina, I. I.; Kondrakento, V.; Orda, V. *Synthesis* **1978**, 835-837. b) Umemoto, T.; Kuriu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5197-5200. c) Umemoto, T.; Kuriu, Y. *Chem. Lett.* **1982**, 65-66.

<sup>150</sup> Xu, C.; Liu, J.; Ming, W.; Liu, Y.; Liu, J.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9104-9109.

hypervalent **II.B72**. Une attaque nucléophile du substrat **II.B73** sur ce dernier conduirait au composé **R2** qui, après élimination réductrice, donnerait le composé trifluorométhylé **S2**. Enfin, la déprotonation de ce dernier par  $\text{AcO}^-$  fournirait le thioacétal de cétène trifluorométhylé **II.B74**.

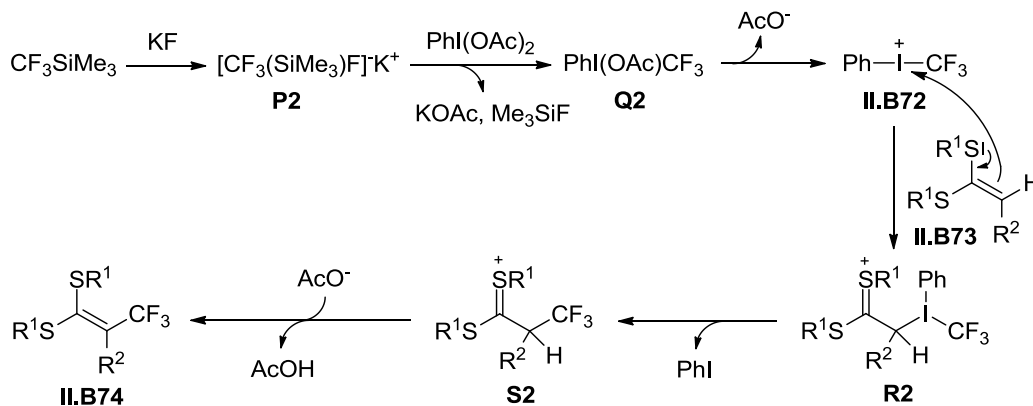


Schéma 134

Wang *et al.* ont également montré que cette méthode de trifluorométhylation était applicable à des kétémines aromatiques pour obtenir des imines trifluorométhylées.<sup>151</sup>

#### 1.2.5.2 Réactifs de Togni

En 2006, Togni *et al.* ont reporté la synthèse des dérivés d'iode hypervalent **II.B77** et **II.B80** possédant un groupement  $\text{CF}_3$ , maintenant connus sous le nom de réactifs de Togni (Schéma 135).<sup>152</sup> Ces réactifs ont été synthétisés par échange de ligands successifs sur les précurseurs benziodoxoles correspondants **II.B75** et **II.B79**, la source de  $\text{CF}_3$  utilisée étant le réactif de Ruppert-Prakash ( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ). Plus récemment, ces procédés ont été revus et les auteurs ont publié des voies de synthèse améliorées.<sup>153</sup>

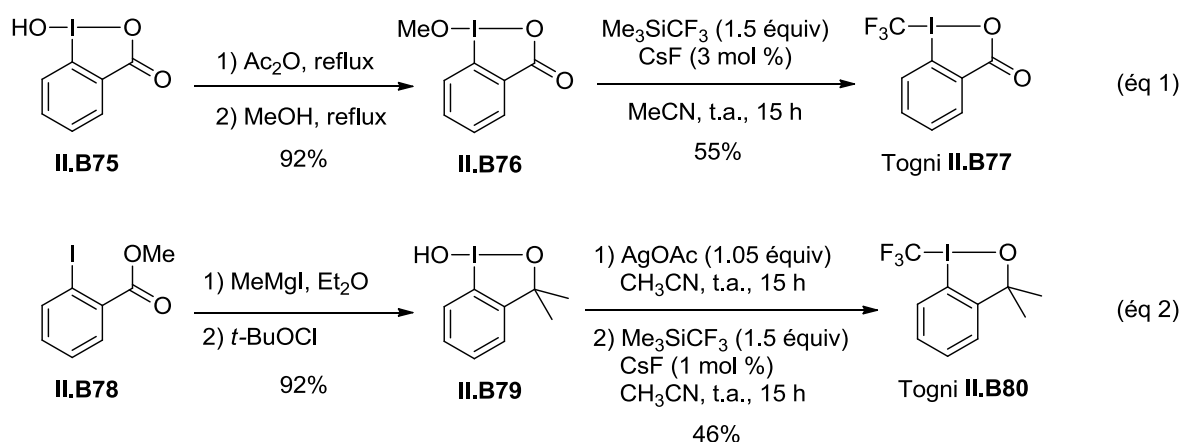


Schéma 135

<sup>151</sup> Zheng, G.; Ma, X.; Li, J.; Zhu, D.; Wang, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8910-8915.

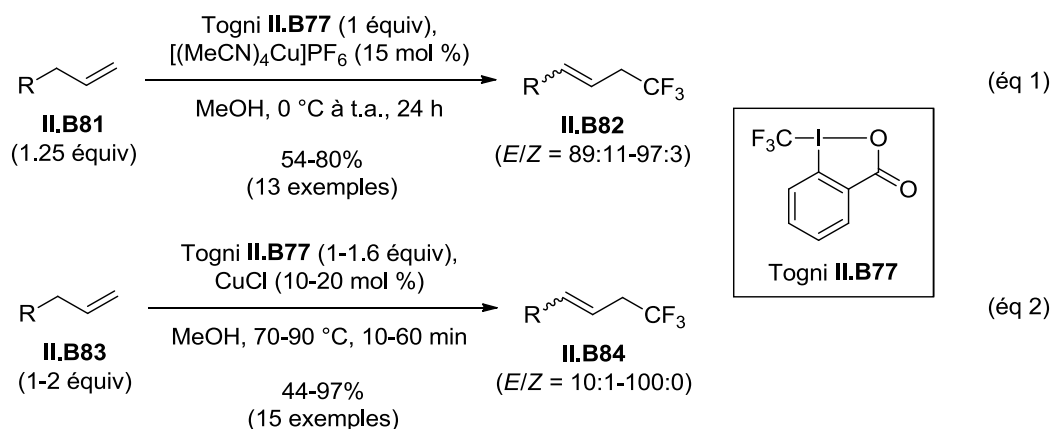
<sup>152</sup> Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.

<sup>153</sup> Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763-6768.

Depuis la synthèse de **II.B77** et **II.B80**, un nombre croissant d'exemples de trifluorométhylation par ces réactifs ont été décrits et ce sont les réactifs les plus utilisés pour réaliser la trifluorométhylation d'une large variété de substrats. De manière similaire aux réactifs d'Umemoto, seuls des exemples sélectionnés seront présentés étant donné l'étendue de la bibliographie dans ce domaine. Les mécanismes mis en jeu n'étant pas prouvés, il est supposé que les trifluorométhylations réalisées avec les réactifs de Togni soient radicalaires et/ou ioniques.<sup>154</sup>

- Trifluorométhylation d'alcènes non activés

La trifluorométhylation d'alcènes non activés pour former des composés allyliques trifluorométhylés a été décrite indépendamment par Parsons et Buchwald<sup>155</sup> et Wang *et al.*<sup>156</sup> en 2011. Les conditions développées par Parsons et Buchwald impliquent l'utilisation du réactif de Togni **II.B77**, d'une quantité catalytique du complexe de cuivre(I) [(MeCN)<sub>4</sub>Cu]PF<sub>6</sub> (15 mol %) et d'un léger excès d'oléfine **II.B81** pour éviter la formation de produits di-trifluorométhylés (Schéma 136, éq 1). De façon similaire, les conditions de Wang *et al.* mettent en jeu une quantité catalytique de CuCl (10-20 mol %) et un excès d'oléfine **II.B83** ou de réactif de Togni **II.B77** en fonction des substrats (Schéma 136, éq 2). Dans les deux cas, les composés aliphatiques trifluorométhylés **II.B82** et **II.B84** sont obtenus avec de bons rendements et avec de très bonnes sélectivités en faveur de l'isomère (*E*).



- Trifluorométhylation d'énols et d'énolates

La transformation de l' $\alpha$ -nitroester **II.B85** en ester trifluorométhylé **II.B86** a été le premier exemple de trifluorométhylation décrit par Togni *et al.* utilisant **II.B80** (Schéma 137).<sup>157</sup> Cette trifluorométhylation a probablement lieu *via* un énolate intermédiaire.

<sup>154</sup> Pour une revue récente, voir : Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682 et les références ci-incluses.

<sup>155</sup> Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120-9123.

<sup>156</sup> Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.

<sup>157</sup> Kieltch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757.

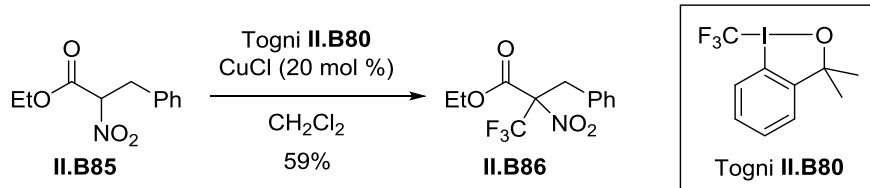


Schéma 137

Les auteurs ont ensuite montré que **II.B80** était capable de réaliser la trifluorométhylation des β-cétoesters cycliques **II.B87** avec des rendements moyens (40-67%) (Schéma 138).

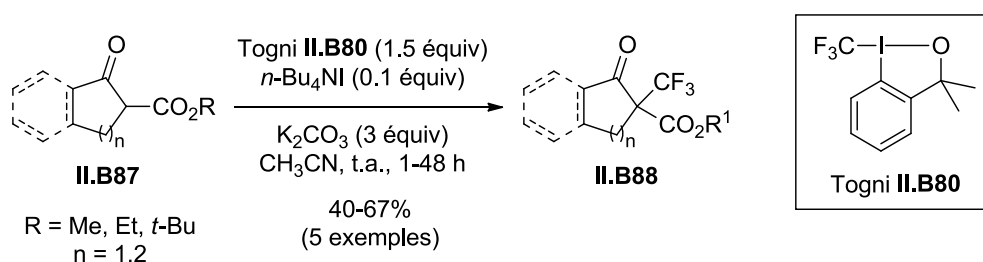


Schéma 138

Une version énantiosélective de cette réaction a été développée par le groupe de Gade (Schéma 139).<sup>158</sup> La trifluorométhylation des β-cétoesters cycliques **II.B89** en présence du réactif de Togni **II.B80**, d'un complexe de cuivre(II) [Cu(OTf)<sub>2</sub>] et d'un ligand Boxmi **II.B91**, a fourni les β-cétoesters cycliques trifluorométhylés **II.B90** avec d'excellents rendements (83-94%) et de très bons excès énantiomériques (80-99%). Jusqu'à présent, le mécanisme de trifluorométhylation de β-cétoesters et d'α-nitroesters est inconnu, mais on peut cependant supposer que la forme énol ou énoate soit l'espèce active du substrat, en tant que nucléophile ou accepteur du radical CF<sub>3</sub>•.

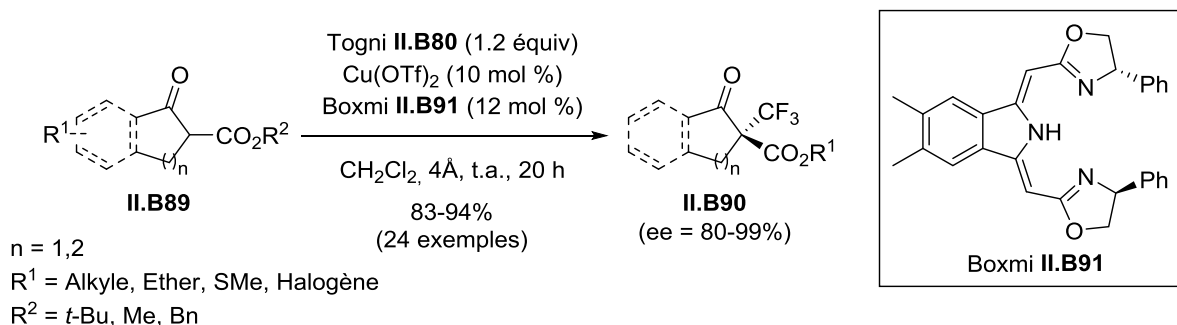


Schéma 139

Togni *et al.* ont montré que les énoates de lithium des oxazolidinones **II.B92** réagissaient avec le réactif **II.B77** pour donner les oxazolidinones trifluorométhylées **II.B93** avec de bons rendements (40-91%) et de bonnes diastéréosélectivités (r.d. = 77:23-97:3) (Schéma 140).<sup>159</sup> Après coupure de la copule chirale, les

<sup>158</sup> Deng, Q.-H.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769-10772.

<sup>159</sup> Matoušek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762-5765.

auteurs ont obtenu l'alcool  $\beta$ -trifluorométhylé **II.B94** et l'acide  $\beta$ -trifluorométhylé **II.B95** énantioenrichis avec de très bons rendements.

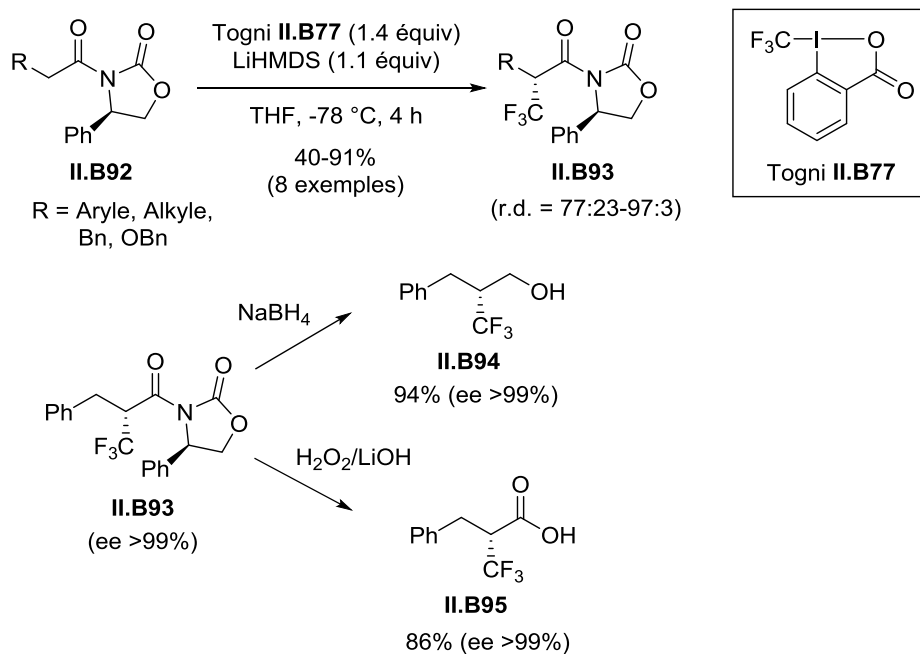


Schéma 140

MacMillan et Allen ont décrit la trifluorométhylation énantiosélective des aldéhydes **II.B96** en présence d'un catalyseur de cuivre(I) et de l'organocatalyseur **II.B97** (Schéma 141).<sup>160</sup> Dans ces conditions, les aldéhydes  $\alpha$ -trifluorométhylés **II.B98** ont été obtenus avec de bons rendements (70-87%) et d'excellents excès énantiomériques (93-97%). Des fonctionnalisations ultérieures ont permis aux auteurs d'accéder aux mêmes types de produits que ceux obtenus avec un auxiliaire chiral (voir Schéma 140).

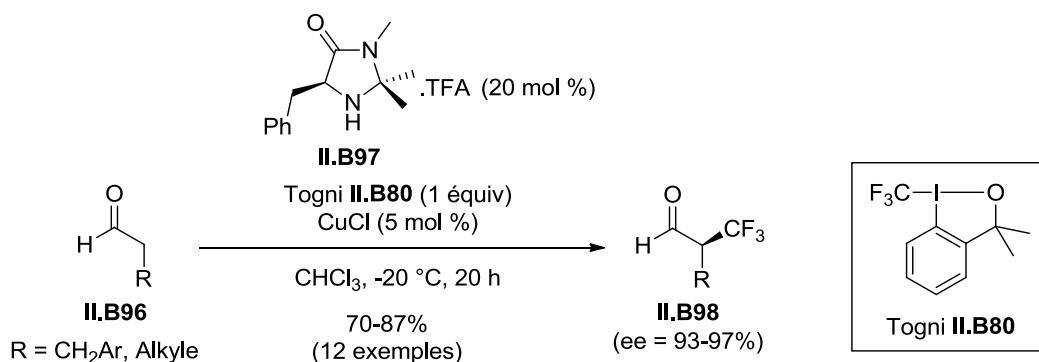


Schéma 141

Dans cette trifluorométhylation d'aldéhydes, l'organocatalyseur **II.B97** transformerait l'aldéhyde **II.B96** en énamine **T2** (Schéma 142). Cette énamine réagirait avec l'iodonium **U2**, généré par la coupure de la liaison I—O du réactif de Togni **II.B80** par **CuCl**, pour former l'iminium **V2**. Le groupement  $\text{CF}_3$  serait

<sup>160</sup> Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987.

ensuite transféré à l'iminium de manière énantiosélective par élimination réductrice pour libérer l'iodure **W2** et l'iminium **X2** qui fournirait, après hydrolyse, l'aldéhyde  $\alpha$ -trifluorométhylé **II.B98** et régènerait l'organocatalyseur **II.B97**.

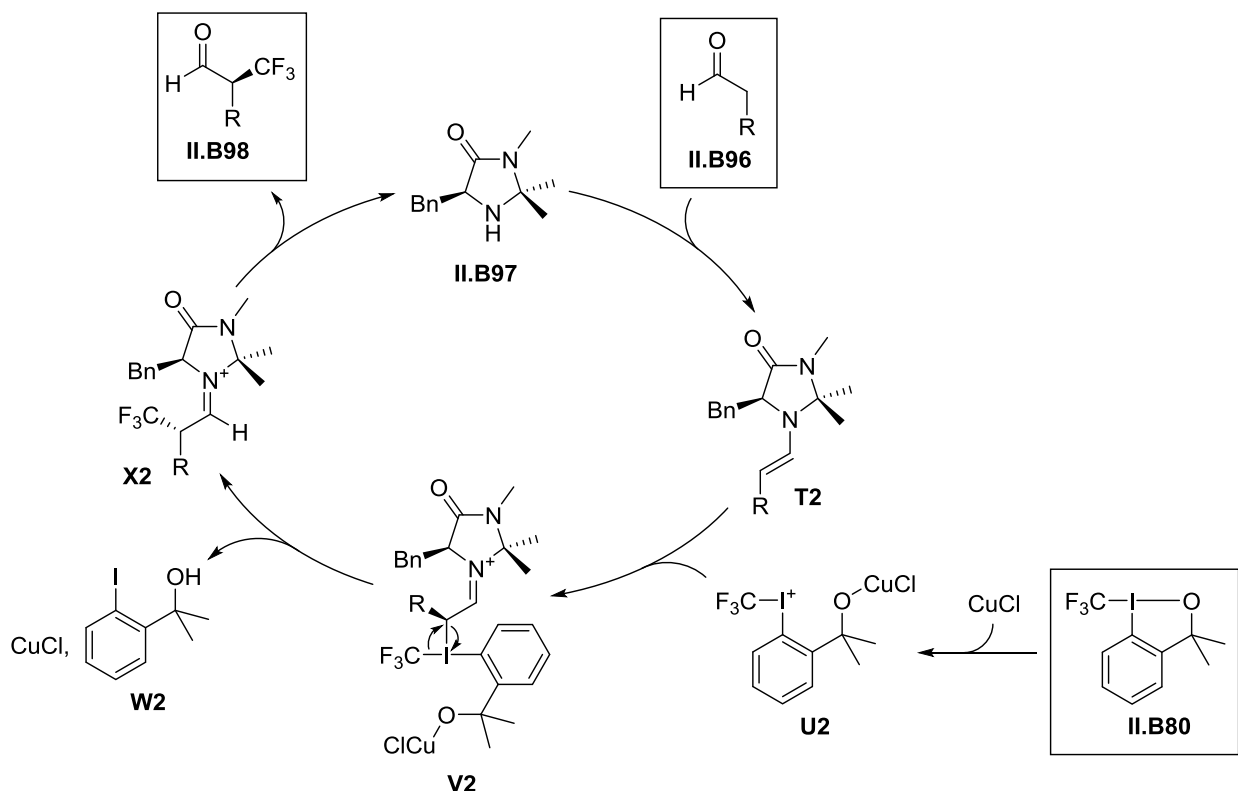


Schéma 142

- Trifluorométhylation de composés carbonylés insaturés

Hu *et al.* ont montré que le réactif de Togni **II.B77** permettait de réaliser la trifluorométhylation décarboxylante d'acides  $\alpha,\beta$ -insaturés **II.B99** en présence d'une quantité catalytique de cuivre(II).<sup>161</sup> Les composés vinyliques trifluorométhylés **II.B100** ont été obtenus avec de bons rendements (42-74%) et de bonnes sélectivités en faveur de l'isomère (*E*) à partir de **II.B99** (Schéma 143, éq 1). En revanche, un large excès d'oléfine **II.B99** (4 équiv) est nécessaire et Zhu *et al.* ont amélioré la méthode en utilisant le photocatalyseur  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  en très faible quantité (1 mol %).<sup>162</sup> Dans ces conditions, les composés vinyliques trifluorométhylés **II.B102** ont été synthétisés avec des rendements légèrement supérieurs à ceux reportés par Hu *et al.* (59-87% versus 42-74%) et de bonnes sélectivités en faveur de l'isomère (*E*) (*E/Z* = 72:28-99:1) (Schéma 143, éq 2).

<sup>161</sup> He, Z.; Luo, T.; Hu, M.; Cao, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3944-3947.

<sup>162</sup> Xu, P.; Abdukader, A.; Hu, K.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2308-2310.

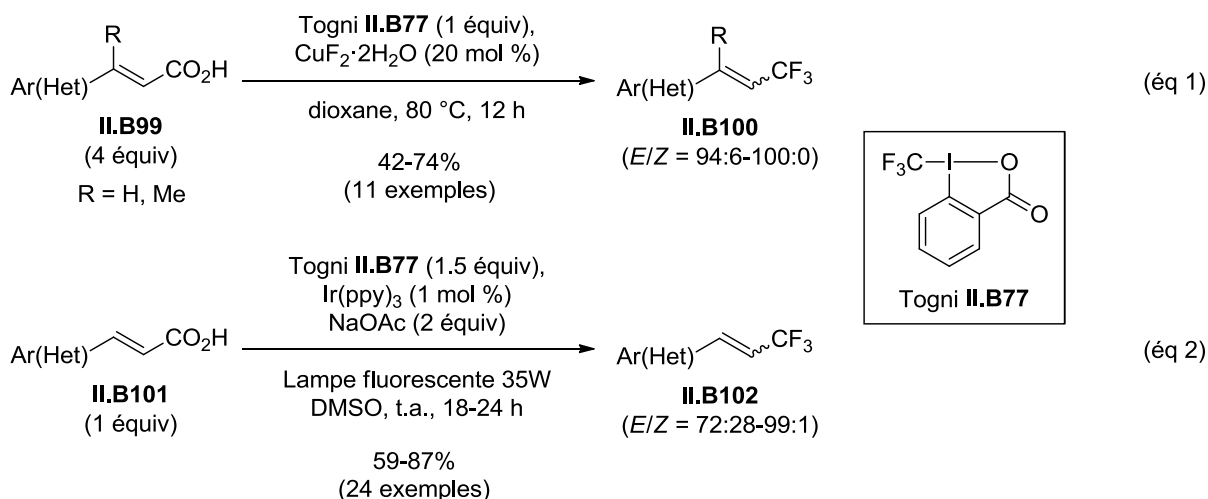


Schéma 143

Bi *et al.* ont développé une méthode d' $\alpha$ -trifluorométhylation d'une large gamme de composés  $\alpha,\beta$ -insaturés carbonylés **II.B103** incluant des cétones, des esters, des thioesters et des amides (Schéma 144).<sup>163</sup> En présence du réactif de Togni **II.B77** et d'une quantité catalytique de CuI (10 mol %), les composés trifluorométhylés **II.B104** ont été obtenus avec de bons rendements (50-92%) et des sélectivités totales en faveur de l'isomère (*E*). Les auteurs proposent la formation d'un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  suivie de la trifluorométhylation en  $\alpha$  de la fonction carbonyle, due à la stabilisation du radical benzylique intermédiairement formé.

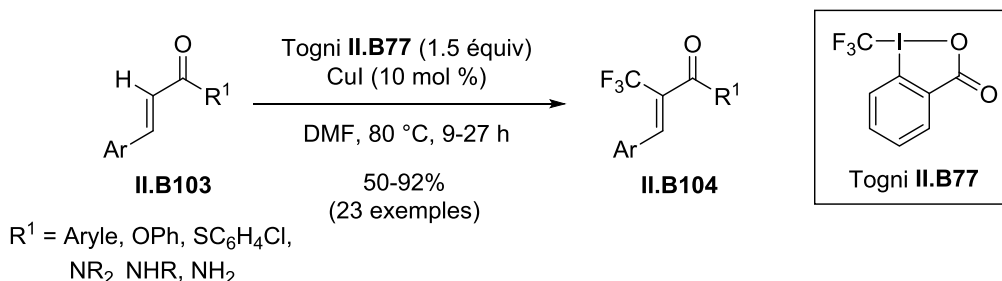


Schéma 144

- Trifluorométhylation d'énamides et dérivés

La première trifluorométhylation d'énamides a été décrite par Feng et Loh en 2012.<sup>164</sup> En présence du réactif de Togni **II.B77** et d'une quantité catalytique du complexe  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  (10 mol %), les énamides **II.B105** ont fourni exclusivement l'isomère (*E*) des énamides trifluorométhylés **II.B106** avec de bons rendements (53-90%) (Schéma 145). De nombreux énamides trifluorométhylés possédant un groupement aromatique ont été synthétisés (par exemple **II.B106a-b**) mais un seul exemple d'énamide possédant un hétérocycle (**II.B106c**) ou d'énamide aliphatique (**II.B106d**) a été décrit.

<sup>163</sup> Fang, Z.; Ning, Y.; Mi, P.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1522–1525.

<sup>164</sup> Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458–3462.



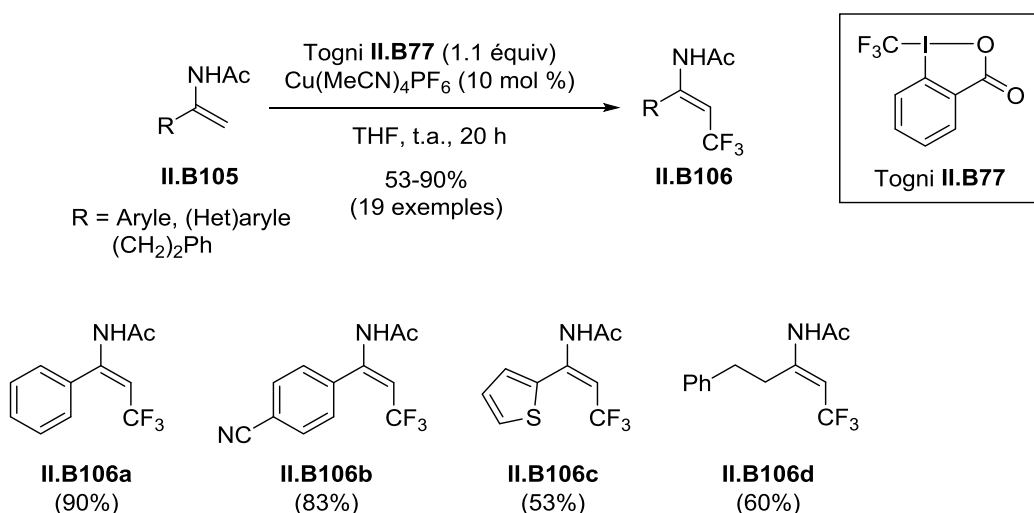


Schéma 145

Signalons qu'une réaction d'oxytrifluorométhylation a également été mise au point par les auteurs. Lorsque **II.B105** a été traité par du CuCl dans le méthanol, les hémiaminals **II.B107** ont été obtenus avec des rendements quasi-quantitatifs (96-99%) sans qu'une purification par chromatographie sur gel de silice soit nécessaire (Schéma 146). De la même manière que pour la synthèse des énammides trifluorométhylés **II.B106**, un seul exemple d'hémiaminal non aromatique a été décrit (**II.B107d**).

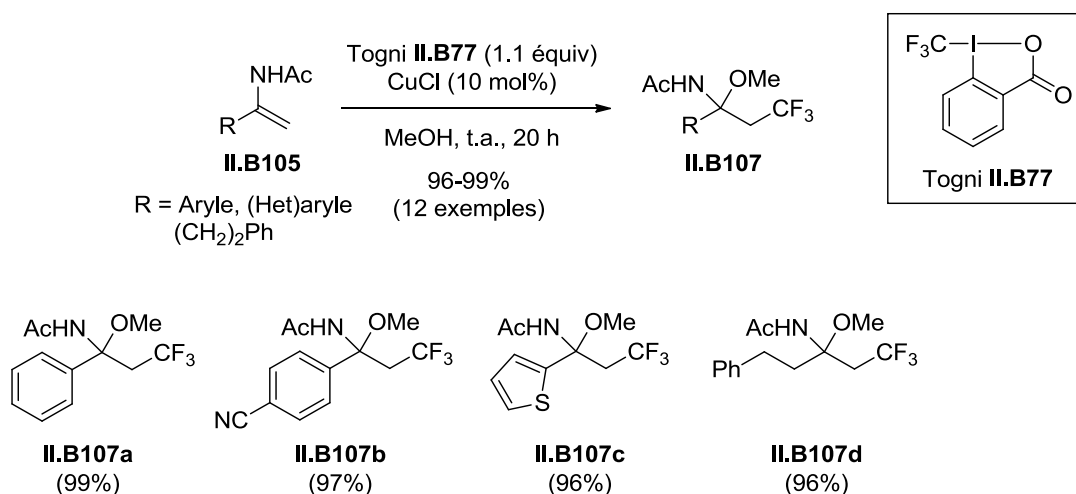


Schéma 146

Afin d'étudier le mécanisme de ces deux réactions, les auteurs ont réalisé des expériences en présence d'inhibiteurs de radicaux. Lorsque du TEMPO a été ajouté au milieu réactionnel contenant **II.B105**, le réactif de Togni **II.B77** et Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, un mélange complexe contenant l'adduit TEMPO-CF<sub>3</sub> a été isolé (Schéma 147, éq 1). Après examen attentif du spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, les auteurs ont remarqué que celui-ci était très proche de celui obtenu en présence du complexe CuCl<sub>2</sub> testé lors de l'optimisation des conditions réactionnelles. Ils en ont donc conclu que l'effet délétère du TEMPO pouvait provenir de deux facteurs : le TEMPO pourrait réagir en partie avec le réactif de Togni **II.B77** ou il pourrait également interagir avec le complexe de cuivre(I) pour former un complexe de cuivre(II), les

auteurs ayant montré que  $\text{CuCl}_2$  était inefficace pour réaliser la réaction de trifluorométhylation. En revanche, l'addition de 3,5-di-*tert*-4-butylhydroxytoluène (BHT) n'a eu aucun effet délétère sur la réaction de **II.B105** lorsque le réactif de Togni **II.B77** a été utilisé (Schéma 147, éq 2). De plus, lors du suivi de la réaction par résonance paramagnétique électronique (EPR), aucune espèce radicalaire n'a été détectée.

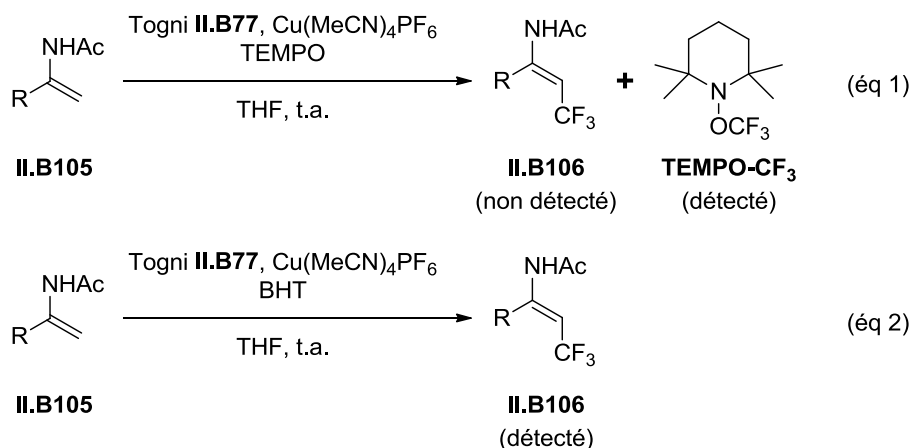


Schéma 147

Se basant sur ces expériences et les résultats obtenus, les auteurs ont proposé un mécanisme ionique (Schéma 148). L'iodonium **Z2**, généré par réaction entre le complexe de cuivre(I) **Y2** et le réactif de Togni **II.B77**, réagirait avec l'énamide **II.B105** pour former le cyclopropane d'iode(III) **A3** qui serait en équilibre avec l' $\alpha$ -iodo(III) imine **B3**. Une élimination réductrice conduirait à l'imine trifluorométhylée **D3**. Dans les conditions utilisant le système  $\text{CuCl}/\text{MeOH}$ , une addition nucléophile du méthanol fournirait l'hémiacétal **II.B107**. Dans le cas du système  $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6/\text{THF}$ , la complexation du cuivre(I) **Y2** par l'imine **D3** conduirait à l'imine **E3** et l'élimination d'un proton en  $\alpha$  rendu acide permettrait de former l'énamide trifluorométhylé **II.B106**, ce qui régénérerait ainsi le complexe de cuivre(I) **Y2**.

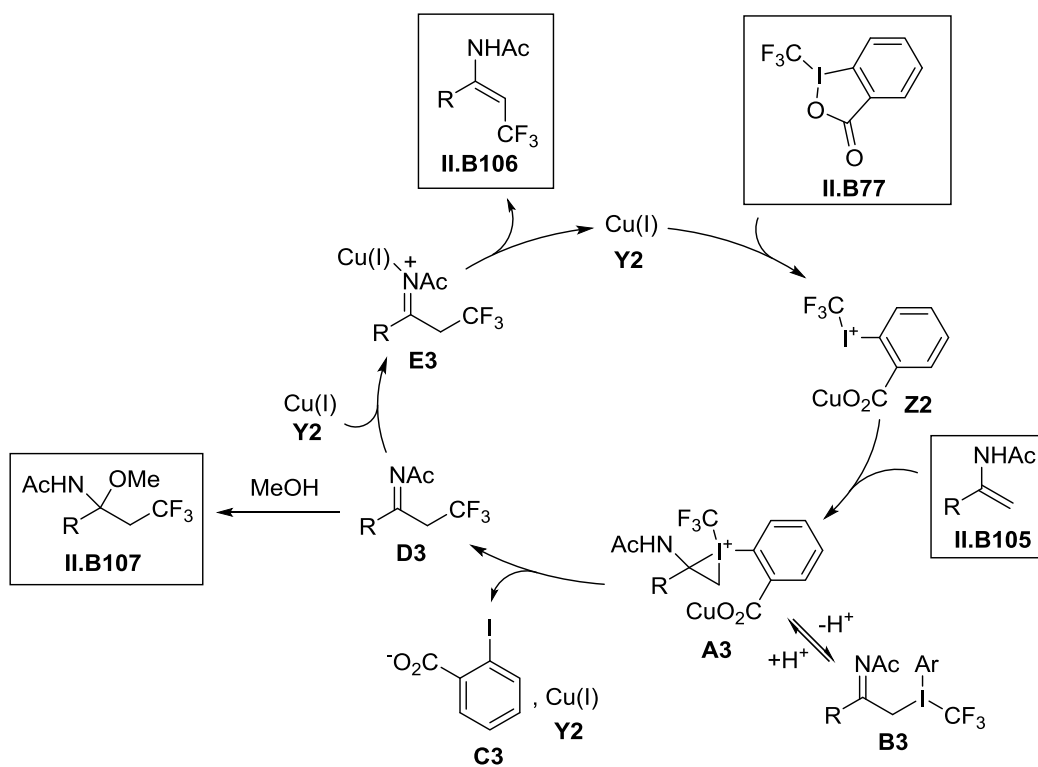
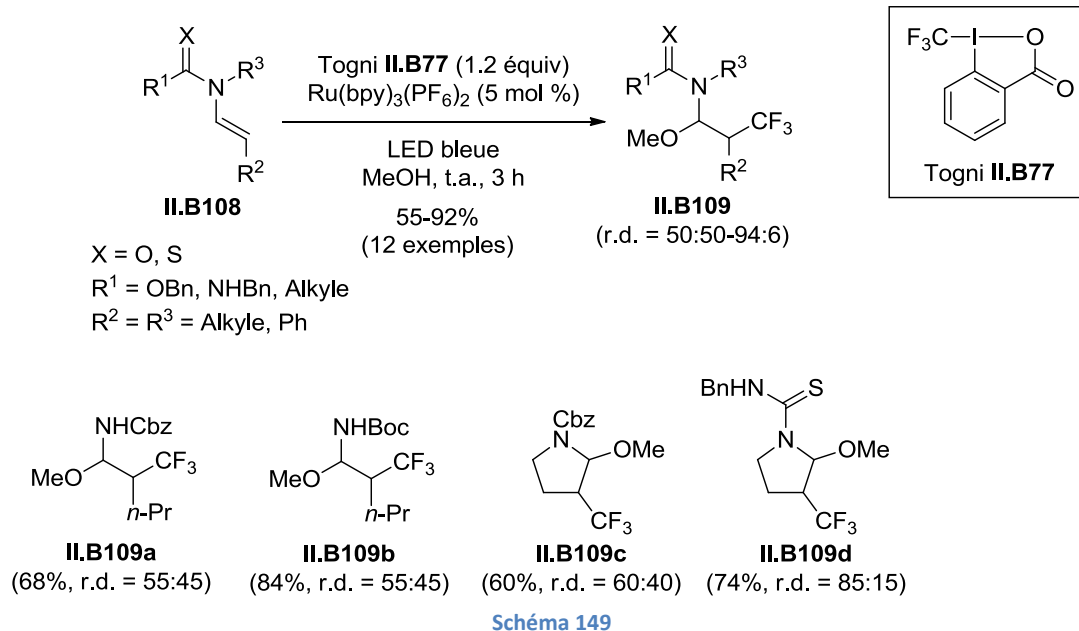


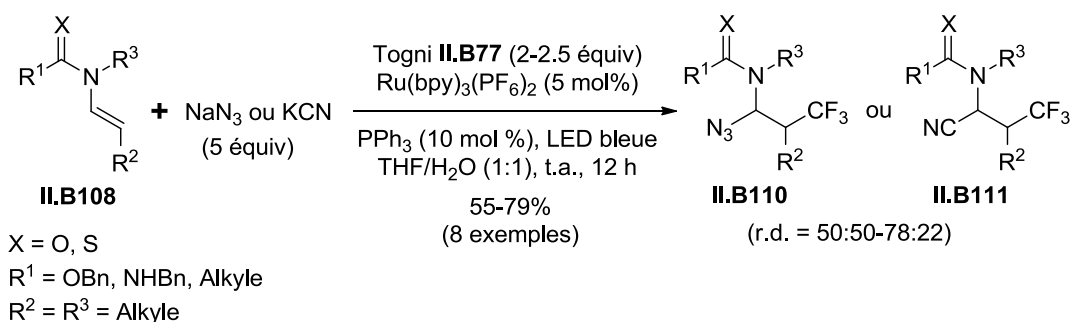
Schéma 148

Suite à ces travaux, Masson *et al.* ont décrit plusieurs méthodes de trifluorométhylation photocatalysée d'ène-carbamates et d'analogues, **II.B108**, impliquant l'addition d'un nucléophile externe.<sup>165</sup> Lorsque la réaction a été réalisée dans le méthanol en présence du réactif de Togni **II.B77** (1.2 équiv) et du photocatalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), les hémiaminals **II.B109** ont été obtenus avec de bons rendements (55-92%) et des rapports diastéréoisomériques variables (50:50-94:6) (Schéma 149). Des composés trifluorométhylés comprenant des amines protégées par un groupement de type carbamate (**II.109a-b**), dont des pyrrolidines trifluorométhylées, ou des thiourées (**II.109c-d**) ont pu être obtenus.

<sup>165</sup> Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240-1243.



Les auteurs ont ensuite \u00e9tendu la m\u00e9thode \u00e0 l'utilisation de nucl\u00e9ophiles amin\u00e9s (NaN<sub>3</sub>) et carbon\u00e9s (KCN) en r\u00e9alisant la r\u00e9action dans un m\u00e9lange THF/H<sub>2</sub>O (1:1). N\u00e9anmoins, pour obtenir les produits trifluorom\u00e9thyl\u00e9s correspondants **II.B110-111** avec de bons rendements (55-79%), une augmentation de la quantit\u00e9 du r\u00e9actif de Togni **II.B77** utilis\u00e9e (2-2.5 \u00e9quiv) ainsi que l'ajout de PPh<sub>3</sub> (10 mol %) ont \u00e9t\u00e9 n\u00e9cessaires (Sch\u00e9ma 150).



Comme la r\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation n'a pas lieu sans irradiation ou sans photocatalyseur et qu'elle est inhib\u00e9e par l'ajout d'un inhibiteur de radicaux (TEMPO), les auteurs ont propos\u00e9 que la forme excit\u00e9e **I2** du photocatalyseur **H2** g\u00e9n\u00e9r\u00e9e sous irradiation r\u00e9agisse avec le r\u00e9actif de Togni **II.B77** pour former la forme oxyd\u00e9e **J2** du photocatalyseur et le radical CF<sub>3</sub><sup>•</sup> (Sch\u00e9ma 151). Ce radical s'additionnerait r\u00e9gios\u00e9lectivement sur l'\u00eane-carbamate ou d\u00e9riv\u00e9 **II.B108** pour donner le radical \u03b1 amin\u00e9 **F3** stabilis\u00e9 par la pr\u00e9sence de l'azote. Ce radical **F3** serait ensuite oxyd\u00e9 en iminium **G3** par le catalyseur sous la forme oxyd\u00e9e **J2** du catalyseur ce qui bouclerait le cycle catalytique. L'addition du nucl\u00e9ophile pr\u00e9sent dans le milieu r\u00e9actionnel sur l'iminium **G3** conduirait ensuite aux produits trifluorom\u00e9thyl\u00e9s **II.B109-111**.

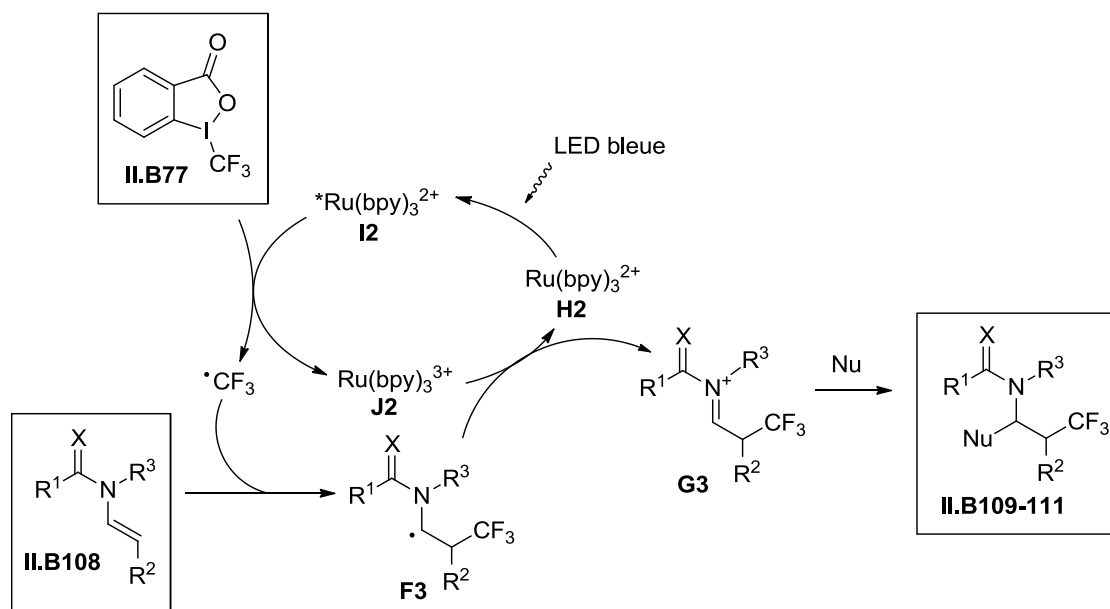


Schéma 151

## 2 Objectif et résultats

### 2.1 Objectif

Si les hétérocycles azotés sont rencontrés dans de nombreuses molécules naturelles, ils sont également présents dans de nombreuses molécules d'intérêt pharmaceutique, agrochimique ou d'intérêt pour les matériaux. Le groupement  $\text{CF}_3$  est un groupement privilégié en chimie médicinale car il permet d'améliorer les propriétés biologiques des molécules sur lesquelles il est introduit. Il est donc important de développer des méthodes d'accès à des hétérocycles azotés trifluorométhylés. Malgré les nombreux progrès dans le domaine de la trifluorométhylation, peu de méthodes d'accès à des hétérocycles azotés et notamment à des pipéridines trifluorométhylées ont été décrites à ce jour dans la bibliographie. Notre objectif est donc de développer une méthode d'accès à ces composés.

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les réactifs de Togni sont devenus des réactifs de trifluorométhylation de choix pour une variété de substrats nucléophiles. Des réactions de trifluorométhylation et d'oxytrifluorométhylation d'énamides linéaires ont déjà été décrites dans la bibliographie.<sup>164,165</sup> Cependant très peu d'exemples de trifluorométhylation d'énamides cycliques ont été mentionnés. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'ène-carbamates de type **II.R1** afin d'obtenir des hétérocycles azotés trifluorométhylés de type **II.R2** ou de type **II.R3** en utilisant le réactif de Togni **II.B77**, un catalyseur et un nucléophile (Schéma 152). Ces motifs **II.R2** et **II.R3** seraient des briques moléculaires intéressantes pouvant permettre d'accéder à une variété d'hétérocycles azotés trifluorométhylés.

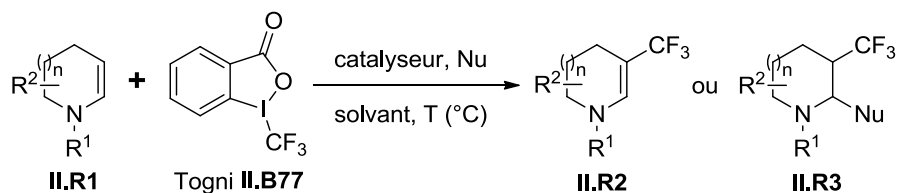


Schéma 152

## 2.2 Synthèse des substrats

Afin d'étudier le champ d'application de la réaction de trifluorométhylation d'hétérocycles azotés, une variété de substrats a été préparée et leurs synthèses sont présentées ci-dessous.

### 2.2.1 Synthèse de tétrahydropyridines

#### 2.2.1.1 Synthèse de tétrahydropyridines *N*-protégées

La synthèse des tétrahydropyridines **II.4** et **II.6** a été réalisée en 3 étapes à partir du  $\delta$ -valérolactame **II.2**. Après protection sous la forme d'un carbamate de carboxybenzyle (Cbz) ou d'un tosylate (Ts), un phosphate d'énol a été formé (LiHMDS/CIPO(OPh)<sub>2</sub>) puis réduit à l'aide de Pd(OAc)<sub>2</sub> dans un mélange Et<sub>3</sub>N/HCO<sub>2</sub>H. Cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir **II.4** et **II.6** avec des rendements globaux modestes de 18% et 32% respectivement (Schéma 153).

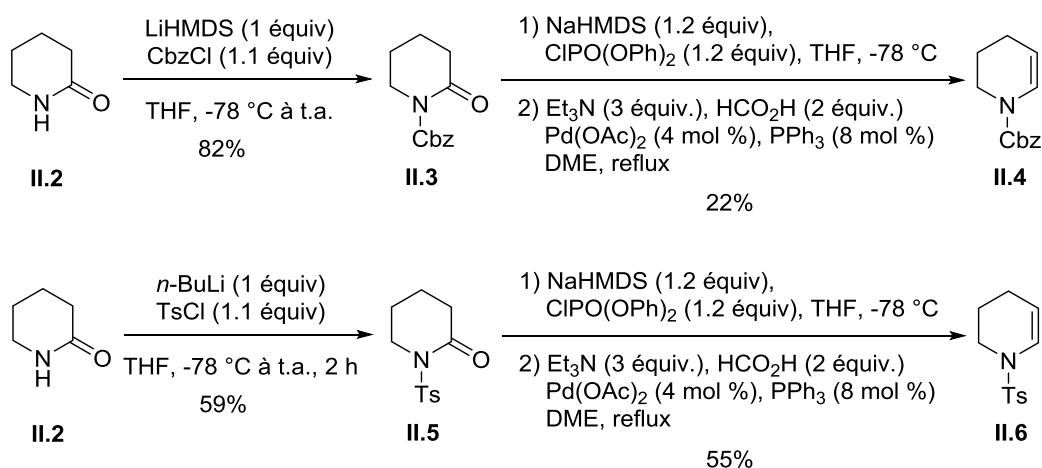


Schéma 153

Signalons que la tétrahydropyridine **II.1**, le dihydropyrrole **II.7** et la tétrahydroazépine **II.8** protégés par un groupement Boc sont disponibles commercialement.

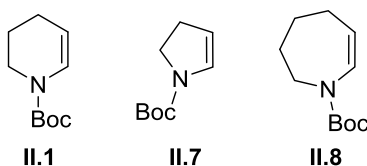
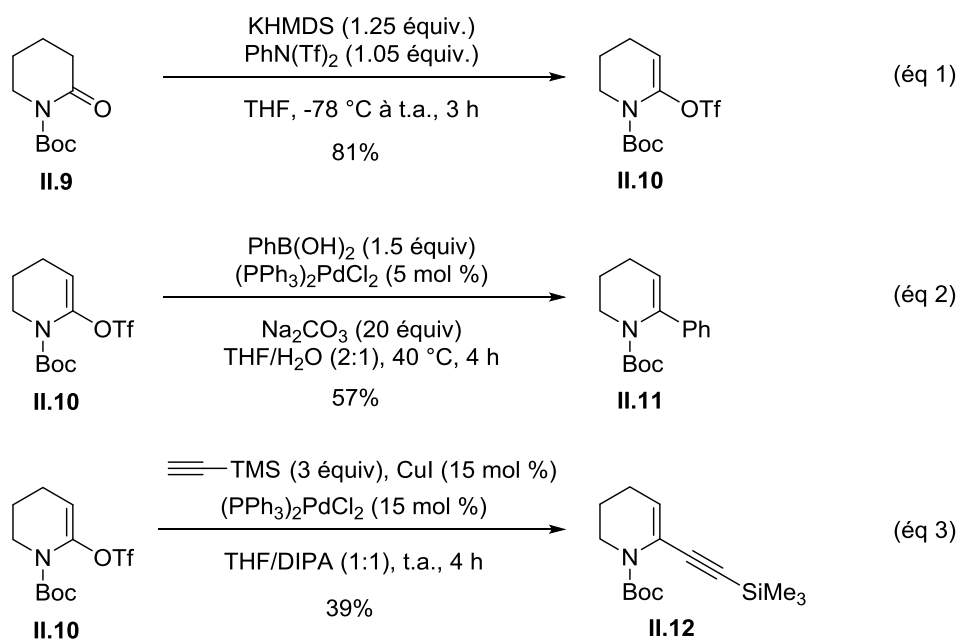


Schéma 154

Afin d'étudier l'influence de la substitution sur la réaction de trifluorométhylation, une variété de tétrahydropyridines substituées en positions C2, C3, C4 et C5 ainsi que des tétrahydropyridines disubstituées en position C4 et C6 a été synthétisée.

#### 2.2.1.2 Synthèse de tétrahydropyridines substituées en position C2

Afin d'accéder à des tétrahydropyridines substituées en C2, le  $\delta$ -valérolactame **II.9**, protégé par un groupement Boc, a été transformé en triflate d'énol **II.10** (KHMDS,  $\text{PhN(Tf)}_2$ ) avec un bon rendement de 81% (Schéma 155, éq 1). Le triflate d'énol **II.10** a ensuite permis la synthèse de la tétrahydropyridine **II.11** substituée par un groupement phényle en C2 grâce à un couplage avec l'acide phénylboronique [ $\text{PhB(OH)}_2$ ,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ] (Schéma 155, éq 2).<sup>166</sup> L'ényne **II.12** a été obtenue grâce à un couplage de Sonogashira entre **II.10** et le triméthylsilylacétylène (Schéma 155, éq 3).<sup>167</sup>



#### 2.2.1.3 Synthèse de tétrahydropyridines substituées en position C3

Afin d'accéder à des tétrahydropyridines substituées en C3, le  $\delta$ -valérolactame **II.9** protégé par un groupement Boc a été alkylé en conditions basiques (LiHMDS, MeI) pour fournir le lactame **II.13** méthylé en C3. La tétrahydropyridine **II.14** a ensuite été obtenue en 2 étapes à partir de **II.13**. Après réduction par le DIBAL-H, le lactol intermédiaire a été transformé en mésylate ( $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ) puis une élimination monotope, de part l'utilisation d'un excès de  $\text{Et}_3\text{N}$ , a eu lieu pour fournir la tétrahydropyridine **II.14** avec un rendement de 45% (Schéma 156, éq 1). L'introduction d'un groupement phényle en C3 a également été réalisée en 2 étapes. La pipéridin-3-one **II.15** a été transformée en triflate d'énol **II.16** ( $n\text{-BuLi}$ , DIPA,  $\text{PhN(Tf)}_2$ ) avec un faible rendement (22%), puis un couplage de Suzuki en présence de l'acide phénylboronique [ $\text{PhB(OH)}_2$ ,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ] a fourni la tétrahydropyridine **II.17** avec un bon

<sup>166</sup> Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.

<sup>167</sup> Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 2656-2657.

rendement de 78% (Schéma 156, éq 2). Notons que le faible rendement en triflate d'énol **II.16** pourrait s'expliquer par des réactions parasites de polymérisation par condensation aldolique.

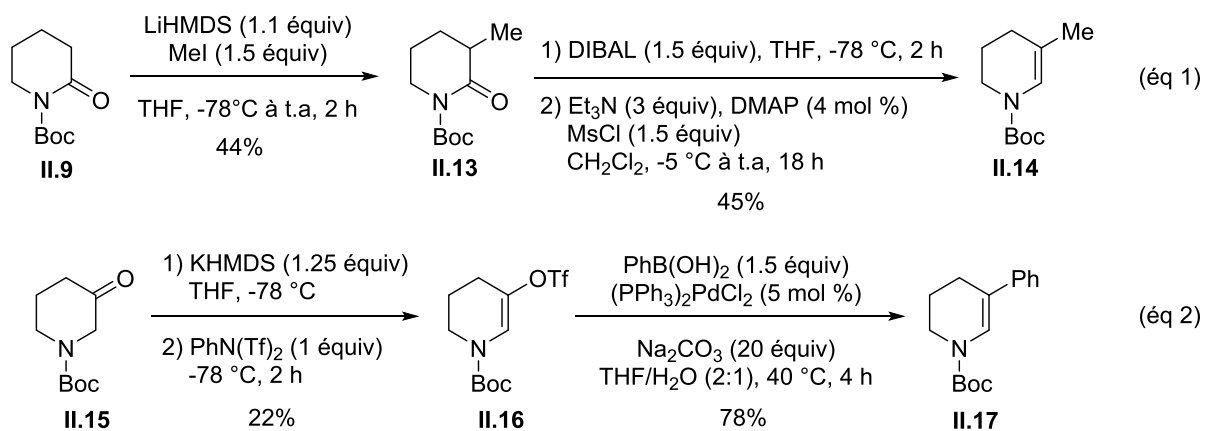


Schéma 156

#### 2.2.1.4 Synthèse de tétrahydropyridines substituées en C4

Afin d'accéder à des tétrahydropyridines substituées en position C4, la dihydropyridinone **II.19** protégée par un groupement Cbz a été préparée quantitativement par réduction de la *p*-méthoxypyridine **II.18** par  $\text{NaBH}_4$  en présence de chloroformate de benzyle (Schéma 157). Son analogue **II.20**, protégé par un groupement Boc, a été obtenu à partir de **II.19** par déprotection ( $\text{H}_2$ , Pd/C) puis reprotction ( $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP) avec un bon rendement (83%).

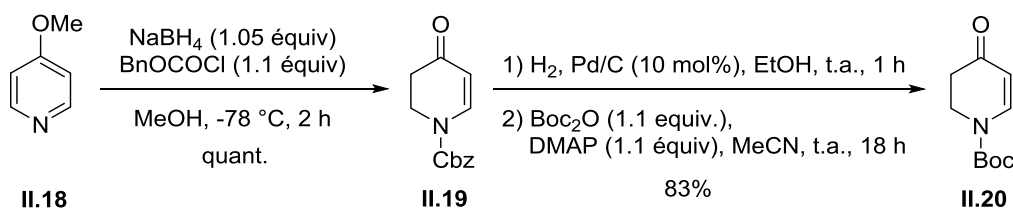


Schéma 157

Différentes tétrahydropyridines substituées en C4 ont ensuite été synthétisées à partir des dihydropyridinones **II.19-20**. La réduction dans les conditions de Luche a fourni les tétrahydropyridines **II.21-22** possédant un alcool en C4 avec de bons rendements (44%-quantitatif) (Schéma 158). L'alcool **II.22** a été transformé en acétate **II.23** avec un rendement de 72% par réaction avec l'anhydride acétique en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  et de DMAP (Schéma 158, éq 2) et en éther de méthyle **II.24** avec un rendement de 77% par déprotonation (*t*-BuOK) et piégeage de l'alcolate par MeI (Schéma 158, éq 3).



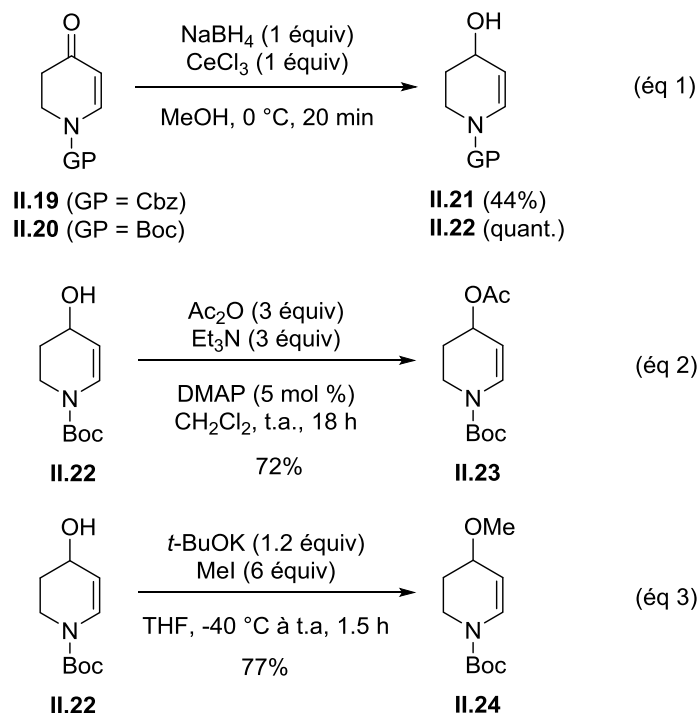


Schéma 158

La tétrahydropyridine **II.25**, possédant un alcool allylique tertiaire en C4, a été synthétisée par addition de MeLi sur la dihydropyridinone **II.20** avec un rendement moyen de 55% (Schéma 159).

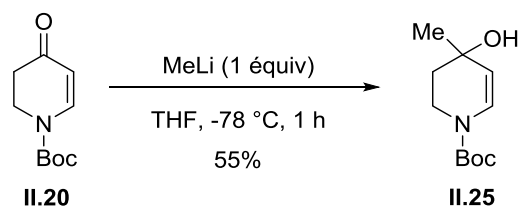


Schéma 159

#### 2.2.1.5 Synthèse de tétrahydropyridines substituées en C5

Afin d'accéder à une tétrahydropyridine substituée en C5, la tétrahydropyridine **II.20** a été alkylée en conditions basiques (LiHMDS/MeI) ce qui a conduit à la formation du produit mono-alkylé **II.26** avec un rendement moyen (48%) ainsi qu'au produit de di-alkylation **II.26'** en faible quantité (<10%) (Schéma 160). Malheureusement, les tentatives d'optimisation de cette réaction ont échoué et le sous-produit **II.26'** a toujours été obtenu quelles que soient les conditions. Signalons que le faible rendement global (50-60%) s'explique par une séparation difficile des deux composés par chromatographie sur gel de silice. Néanmoins, la réduction dans les conditions de Luche de **II.26** a permis d'obtenir la tétrahydropyridine **II.27** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport d'environ 60:40 (rapport exact non déterminé dû à la présence de rotamères) mais avec un rendement quantitatif.

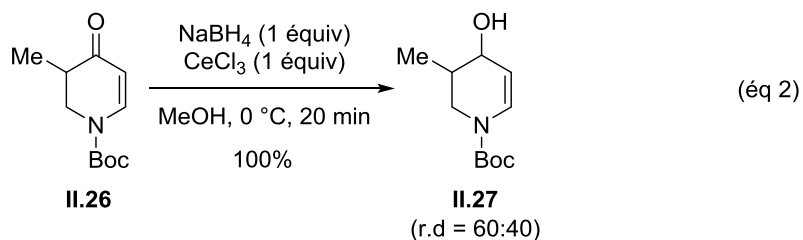
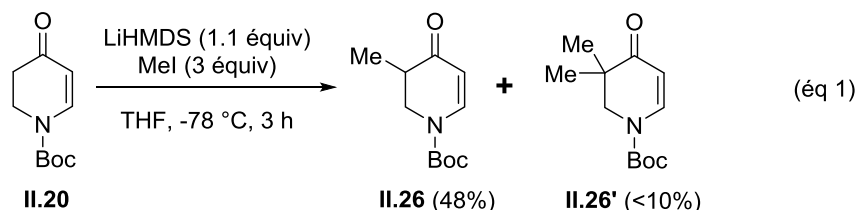


Schéma 160

#### 2.2.1.6 Synthèse de tétrahydropyridines disubstituées en C4 et C6

Des tétrahydropyridines disubstituées en positions C4 et C6 ont été synthétisées par la même méthode que celle utilisée pour la préparation des tétrahydropyridines substituées en C4 (Schéma 161). Le traitement de la *p*-méthoxypyridine **II.18** par un réactif de Grignard en présence du chloroformate de benzyle suivie d'une séquence de déprotection/protection a fourni les dihydropyridinones **II.30-31** avec de très bons rendements (84-100%) sans isoler les dihydropyridines intermédiaires **II.28-29**. Une réduction de Luche a permis d'accéder aux tétrahydropyridines **II.32-33** avec des rendements excellents, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis/trans* dont le rapport n'a pu être déterminé précisément dû à la présence de rotamères (le rapport *cis/trans*, déterminé par RMN <sup>1</sup>H, est d'environ 90:10 pour **II.32** et d'environ 80:20 pour **II.33**).

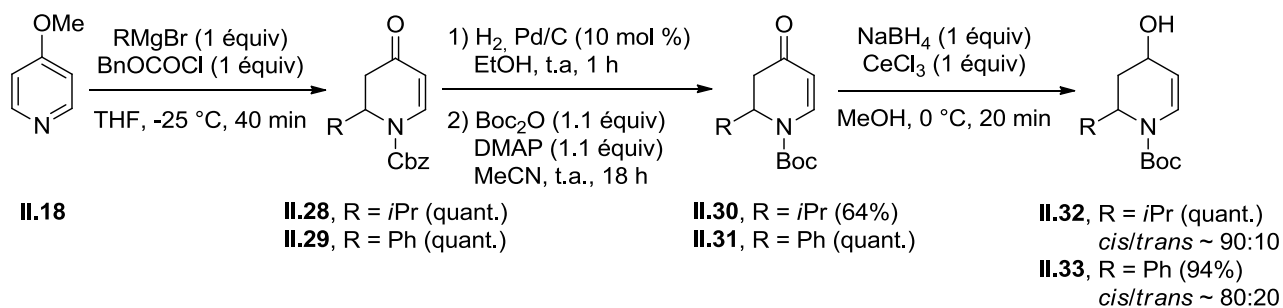


Schéma 161

#### 2.2.1.7 Synthèse d'un lactame insaturé

Afin d'étudier l'influence d'une fonction amide endocyclique sur la réaction de trifluorométhylation, la dihydropyridinone **II.36** protégée par un groupement benzyle a été synthétisée. La synthèse a été réalisée à partir de l'anhydride glutarique commercial **II.34** qui, traité par la benzylamine puis par l'anhydride acétique, a fourni l'imide **II.35**. Une réduction sélective de l'une des fonctions carbonyles

(LiBHEt<sub>3</sub>) puis déshydratation du lactol intermédiaire (DIPEA, TFAA, DMAP)<sup>168</sup> a permis d'obtenir **II.36** avec un rendement modeste de 25% sur les 4 étapes.

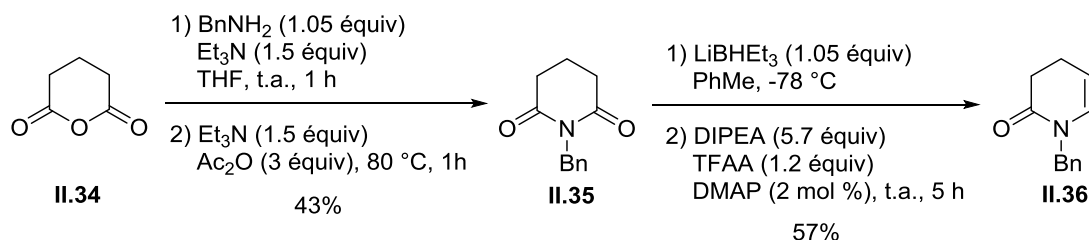


Schéma 162

## 2.2.2 Synthèse de dihydropyridines

Plusieurs dihydropyridines ont été préparées et, dans tous les cas, un groupement en position C6 a été introduit car la présence d'un substituant en cette position est généralement nécessaire pour avoir une bonne stabilité de ce type de composés.

La dihydropyridine **II.37** a été obtenue à partir de **II.33** avec un très bon rendement (85%) par élimination de l'hydroxyle en position C4 dans des conditions acides (TFA) (Schéma 163).

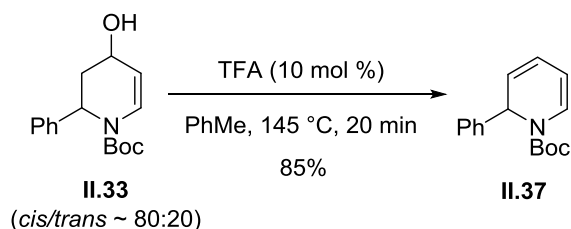


Schéma 163

La synthèse de la dihydropyridine **II.38** possédant un groupement méthyle en position C4 a été entreprise à partir de la dihydropyridinone **II.31** (Schéma 164). Du MeLi a d'abord été additionné sur la dihydropyridinone **II.31** pour donner l'alcool tertiaire correspondant mais, malheureusement, l'étape de déshydratation a conduit à un mélange contenant la dihydropyridine souhaitée **II.38** et la tétrahydropyridine **II.38'** possédant une double liaison exocyclique. Ces deux produits étant difficilement séparables par chromatographie sur silice, nous n'avons pas pu obtenir une quantité suffisante de **II.38**.

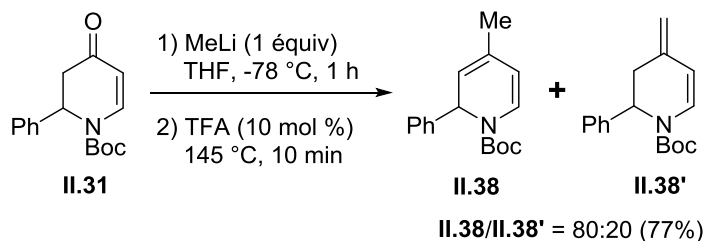


Schéma 164

<sup>168</sup> Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4011-4013.

En revanche, nous avons pu synthétiser la dihydropyridine **II.41**, possédant un groupement phényle en C2 et C6, par électrocyclisation de l'ynimine **II.40** en présence du 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp). Signalons que l'ynimine **II.40** a été obtenue en un seul pot par addition de l'alcyne commercial **II.39** sur le benzonitrile effectuée en présence de Me<sub>3</sub>Al suivie d'une protection par le chloroformate de benzyle (Schéma 165).<sup>169</sup>

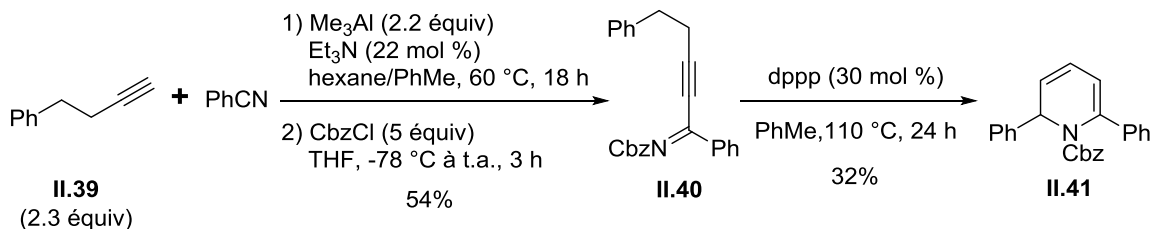


Schéma 165

### 2.2.3 Synthèse d'une dihydropyrazine et d'une dihydropyrazone

Afin d'étudier la régiosélectivité de la réaction de trifluorométhylation de dihydropyrazines et dérivés, possédant différents groupements protecteurs, la dihydropyrazine **II.44** a été synthétisée par réaction de la diamine **II.42** avec le réactif d'iode hypervalent **II.43** en présence de 2 équiv de NaH et a été isolée un rendement moyen de 42% (Schéma 166).<sup>170</sup>

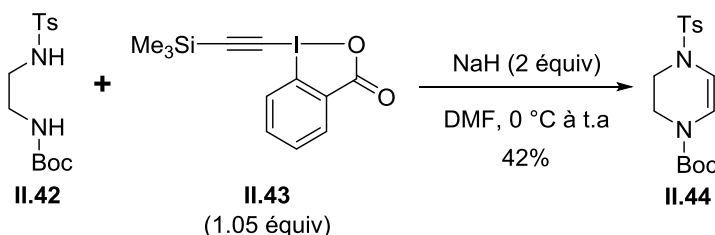


Schéma 166

La dihydropyrazone **II.50** a également été synthétisée, à partir de l'amine **II.45** en 3 étapes (Schéma 167). Une réaction d'amination réductrice du benzaldéhyde par l'amine **II.45** a fourni le chlorhydrate **II.46**.<sup>171</sup> Ce dernier a été traité par le chlorure d'acide **II.48** pour former l'amide **II.49**.<sup>172</sup> Une cyclisation en milieu acide (APTS)<sup>173</sup> a généré la dihydropyrazone **II.50** avec un rendement global modeste de 26% sur les 3 étapes.

<sup>169</sup> Trost, B. M.; Biannic, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1433–1436.

<sup>170</sup> Aubineau, T.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3303–3305.

<sup>171</sup> Xing, L.; Cheng, C.; Zhu, R.; Zhang, B.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11783–11788.

<sup>172</sup> Gauvreau, D.; Huffman, M. A.; Hughes, G.; Itoh, T.; Yin, J.; Lau, S.; O'Shea, P. International Application WO 2008088690, July 24, 2008.

<sup>173</sup> Kitamura, S.; Fukushi, H.; Miyawaki, T.; Kawamura, M.; Konishi, N.; Terashita, Z.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2438–2450.

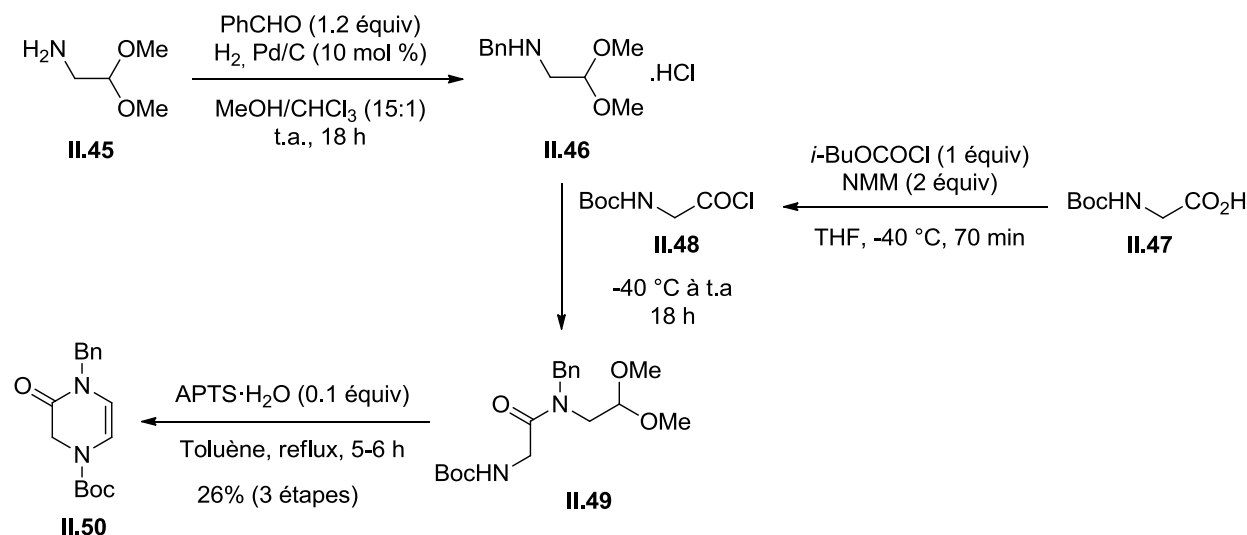


Schéma 167

## 2.3 Mise au point des conditions de trifluorométhylation

### 2.3.1 Etude préliminaire

Afin de déterminer le système catalytique capable de promouvoir la trifluorométhylation d'énecarbamates cycliques, nous avons choisi d'étudier la réactivité de la tétrahydropyridine **II.1** comme substrat modèle. Inspirés par les trifluorométhylations d'énamides décrites dans la bibliographie,<sup>164,165</sup> nous avons choisi d'utiliser le réactif de Togni **II.B77** comme source de  $\text{CF}_3$  et plusieurs complexes de cuivre ainsi que l'influence du solvant sur la réaction ont été étudiés.

Lorsque la réaction a été réalisée en présence de  $\text{CuCl}$  (10 mol %) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la tétrahydropyridine trifluorométhylée en position C3 **II.51** a été obtenue avec un rendement de 49% (Tableau 26, entrée 1). Le rendement a pu être légèrement amélioré lorsque  $\text{CuCl}$  a été remplacé par  $\text{CuI}$  (55% vs 49%) (Tableau 26, entrée 2 vs 1). Signalons qu'avec le complexe  $(\text{MeCN})_4\text{CuPF}_6$ , aucune réactivité de **II.1** n'a été observée (Tableau 26, entrée 3). Lorsque la réaction a été réalisée dans l'acétonitrile une chute de rendement a été constatée (39% vs 55%) (Tableau 26, entrée 4 vs 1) et dans le THF une conversion incomplète de **II.1** a été observée après 24 h (Tableau 26, entrée 5).

Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement en II.51 <sup>a</sup>
1	CuCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49% <sup>b</sup>
2	CuI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55% <sup>b</sup>
3	(MeCN) <sub>4</sub> CuPF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0%
4	CuI	MeCN	39% <sup>b</sup>
5	CuI	THF	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice. <sup>b</sup>II.51 obtenu contaminé par II.52. <sup>c</sup>Conversion incomplète après 24 h à 50 °C.

Tableau 26

Notons que dans la plupart des conditions permettant la trifluorométhylation de **II.1**, la tétrahydropyridine **II.51** est contaminée par le sous-produit **II.52** qui proviendrait de l'attaque nucléophile du carboxylate dérivé du réactif de Togni **II.B77** sur l'iminium intermédiaire **H3** formé au cours de la réaction (Schéma 168).<sup>174</sup>

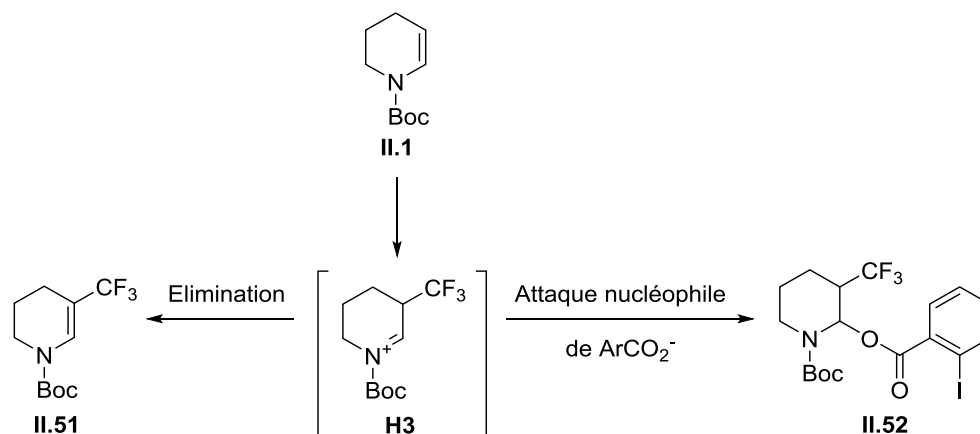


Schéma 168

Une étude rapide de l'influence du groupement protecteur de l'azote de la tétrahydropyridine a ensuite été réalisée dans les meilleures conditions obtenues précédemment (Togni **II.B77**, CuI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 °C) (Tableau 26, entrée 2). Contrairement à la tétrahydropyridine **II.1** protégée par un groupement Boc, la tétrahydropyridine **II.4** protégée par un groupement Cbz a fourni la tétrahydropyridine trifluorométhylée **II.53** impure avec un rendement approximatif de 40% (Tableau 27, entrée 1). La présence d'un groupement tosylé s'est révélée être défavorable car la dégradation de **II.6** a été observée et le produit **II.54** n'a pas pu être isolé de manière pure, que la réaction soit réalisée à 50 °C pendant 6 h ou à température ambiante pendant 24 h (Tableau 27, entrées 2-3). Suite à ces résultats, nous avons décidé de conserver le groupement protecteur Boc pour la suite de notre étude.

<sup>174</sup> Pour un mécanisme plus détaillé proposé, voir section 2.4.6.2.

Entrée	Substrat	T (°C)	Temps	Produit <sup>a</sup>	Résultat
1	 <b>II.4</b>	50	6 h	 <b>II.53</b>	n.d (~40%)
2	 <b>II.6</b>	50	6 h	 <b>II.54</b>	n.d (~20%)
3	 <b>II.6</b>	t.a	24 h	 <b>II.54</b>	n.d (~20%)

Tableau 27

### 2.3.2 Optimisation des conditions de trifluorométhylation

Etant donné les rendements moyens obtenus lors des essais préliminaires de trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés, une optimisation des conditions de trifluorométhylation était nécessaire. Pour augmenter le rendement de trifluorométhylation, il était nécessaire de supprimer la formation du sous-produit résultant de l'attaque nucléophile du carboxylate provenant du réactif de Togni **II.B77** sur l'iminium intermédiaire **H3** supposé se former. Dans ce but, nous avons décidé d'étudier l'influence de deux types d'additifs : des acides qui permettraient de protoner le carboxylate  $\text{ArCO}_2^-$  pour limiter son attaque nucléophile sur **H3** ou des bases qui pourraient favoriser l'élimination du proton en C3 présent dans l'intermédiaire **H3** pour accéder à la tétrahydropyridine souhaitée. D'autres complexes de cuivre et d'autres réactifs de trifluorométhylation ont également été testés. Signalons que les additifs ont été ajoutés en léger excès par rapport à **II.1** (1.5 équiv) dans les expériences menées par la suite.

Dans un premier temps, l'influence d'un additif acide a été évaluée. Malheureusement l'ajout d'APTS a conduit à la dégradation de **II.1** (visuellement observable lors de la réaction) et du réactif de Togni **II.B77** (Tableau 28, entrée 2). En présence d'acide acétique, le produit souhaité **II.51** a été obtenu avec un rendement faible de 24% (Tableau 28, entrée 3). En revanche l'ajout de PPTS, s'est avéré légèrement bénéfique et le produit **II.51** a été isolé avec un rendement de 60% sans que le sous-produit **II.52** n'ait été observé (Tableau 28, entrée 4). Signalons que le groupement Boc est sensible aux conditions acides qui pourraient peut-être entraîner sa coupure et expliquer les chutes de rendement en **II.51** lorsque l'APTS et AcOH sont utilisés comme additif.

Togni **II.B77** (1.2 équiv)  
 CuI (10 mol %)  
 additif (1.5 équiv)  
 $\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2, 50\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}}$

Entrée	Additif	Rendement <sup>a</sup>
1	Aucun	55%
2	APTS	- <sup>b</sup>
3	AcOH	24%
4	PPTS	60%

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice. <sup>b</sup>La dégradation totale de **II.51** a été observée.

Tableau 28

Dans un deuxième temps, l'ajout de bases a été testé. En présence de tétraméthylguanidine ou de di-*tert*-butylpyridine, le rendement en produit de trifluorométhylation **II.51** n'a pas été modifié par rapport à celui obtenu sans additif (Tableau 29, entrées 2-3 vs 1). L'ajout d'imidazole nuit au rendement de la réaction puisque celui-ci chute à 24% (Tableau 29, entrée 4). Lorsque la diisopropyléthylamine (DIPEA) a été ajoutée au milieu réactionnel, un nouveau produit a été formé mais il n'a pas pu être identifié et aucune trace de **II.51** n'a été observée (Tableau 29, entrée 5). En revanche, l'addition de DBU a été bénéfique puisque **II.51** a été isolé pur (sans être contaminé par **II.52**) avec un rendement de 65% (Tableau 29, entrée 6).

Togni **II.B77** (1.2 équiv)  
 CuI (10 mol %)  
 additif (1.5 équiv)  
 $\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2, 50\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}}$

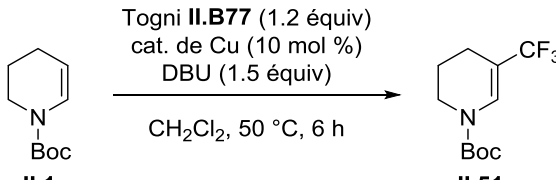
Entrée	Additif	Rendement <sup>a</sup>
1	Aucun	55%
2		55%
3	di- <i>tert</i> -butylpyridine	56%
4	Imidazole	24%
5	DIPEA	- <sup>b</sup>
6	DBU	65%

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice. <sup>b</sup>Un produit inconnu a été obtenu.

Tableau 29

Etant donné l'effet bénéfique du DBU sur la formation de **II.51**, une étude en présence de différents complexes de cuivre a été réalisée. Malheureusement, le remplacement de CuI par le complexe de cuivre(I) CuTc ou par Cu(OTf)<sub>2</sub> a mené à une chute significative du rendement en **II.51** (Tableau 30, entrées 2-3).

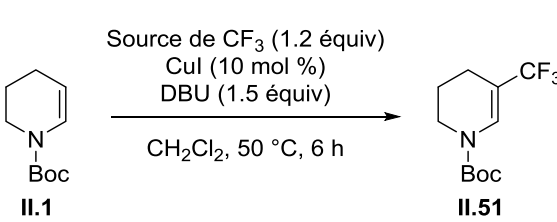


<p style="text-align: center;">  </p>		
Entrée	Cat. de Cu	Rendement <sup>a</sup>
1	CuI	65%
2	CuTc	26%
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	39%

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice.

Tableau 30

Signalons que les réactifs d'Umemoto **II.B33-34** comme source de CF<sub>3</sub> ont été testés, mais des rendements faibles en **II.53** ont été obtenus (32% et 3%) (Tableau 31, entrées 2-3).

<p style="text-align: center;">  </p>		
Entrée	Source de CF <sub>3</sub>	Rendement <sup>a</sup>
1	Togni <b>II.B77</b>	65%
2	Umemoto <b>II.B33</b>	32%
3	Umemoto <b>II.B34</b>	3%

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice.

Tableau 31

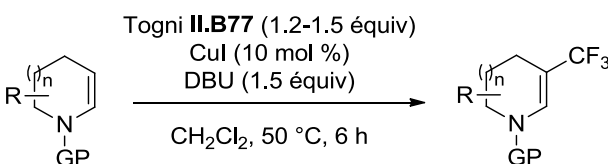
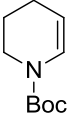
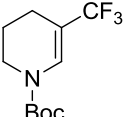
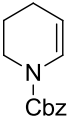
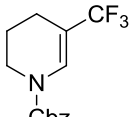
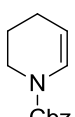

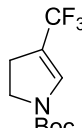
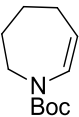
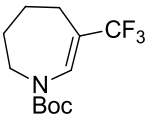
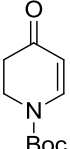
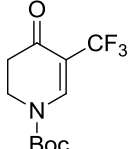
Suite à cette étude, nous avons donc choisi de retenir les conditions suivantes pour généraliser la trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques et dérivés : réactif de Togni **II.B77** (1.2 équiv), CuI (10 mol %), DBU (1.5 équiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 °C, 6 h (Tableau 29, entrée 5).

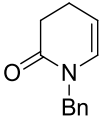
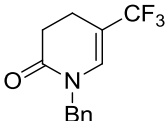
### 2.3.3 Champ d'application de la réaction de trifluorométhylation

Une fois les conditions optimisées mises au point, une série d'ène-carbamates cycliques et dérivés ont été engagés dans la réaction de trifluorométhylation (Tableau 32). Le résultat obtenu pour la trifluorométhylation de la tétrahydropyridine **II.1** protégée par un groupement Boc a été rappelé (Tableau 32, entrée 1).

Dans les conditions optimisées, la tétrahydropyridine **II.4** protégée par un groupement Cbz s'est révélée, comme précédemment, moins réactive que la tétrahydropyridine **II.1** et un mélange inséparable de la tétrahydropyridine trifluorométhylée **II.53** et du produit de départ **II.4** dans un rapport 1,5:1 a été obtenu avec un rendement global moyen de 50% après purification par chromatographie sur gel de silice (Tableau 32, entrée 2). L'influence de la taille du cycle de l'hétérocycle azoté a ensuite été évaluée. Le dihydropyrrole **II.7** et la tétrahydroazépine **II.8** ont tous les deux conduit aux produits trifluorométhylés

**II.55** et **II.56** correspondants avec des rendements faibles, respectivement de 15-20% et 20-30% (Tableau 32, entrées 3-4). D'autre part, la dihydropyridinone **II.20** n'a pas réagi dans les conditions de trifluorométhylation même en présence de 1.5 équiv du réactif de Togni **II.B77** (Tableau 32, entrée 5) et la dihydropyridinone **II.36**, protégée par un groupement benzyle, a donné une faible quantité du produit trifluorométhylé **II.58** impur (Tableau 32, entrée 6). Signalons que ces résultats se sont révélés être assez peu reproductibles et que les rendements n'ont pas pu être réellement améliorés malgré plusieurs essais.

<div style="text-align: center;">  </div>			
Entrée	Substrat	Nb équiv	Produit (Rendement)
1	 <b>II.1</b>	1.2	 <b>II.51</b> (65%)
2	 <b>II.4</b>	1.2	 +  <b>II.53</b> <b>II.4</b> <b>II.53/II.4 = 1,5:1 (50%)</b> + impuretés
3	 <b>II.7</b>	1.2	 <b>II.55</b> (15-20%) + impuretés
4	 <b>II.8</b>	1.2	 <b>II.56</b> (20-30%) + impuretés
5	 <b>II.20</b>	1.5	 <b>II.57</b> (0%)

6		1.5	
	<b>II.36</b>		<b>II.58</b> (20-25%) + impuretés

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice. <sup>b</sup>Aucune conversion de **II.20** n'a été observée.

Tableau 32

## 2.4 Trifluorométhylation en présence d'un nucléophile

### 2.4.1 Découverte de l'oxytrifluorométhylation

La trifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques par le réactif de Togni **II.B77** semblant peu générale et peu reproductible, en raison d'un manque de réactivité ou de la dégradation des substrats, nous avons envisagé de réaliser la réaction de trifluorométhylation en présence d'un nucléophile externe pour piéger l'iminium intermédiaire **H3** susceptible de se former (Schéma 169). Signalons que des exemples de telles trifluorométhylations en présence de nucléophiles ont déjà été décrits dans la bibliographie.<sup>164,165</sup>

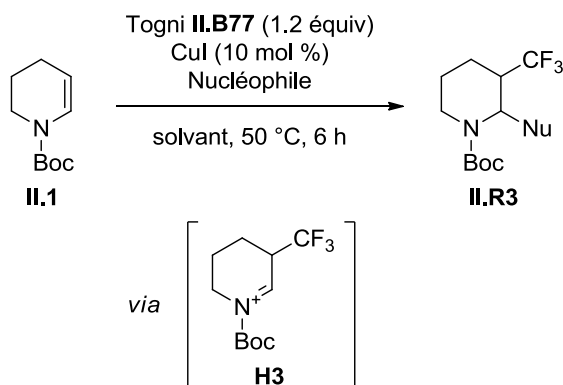
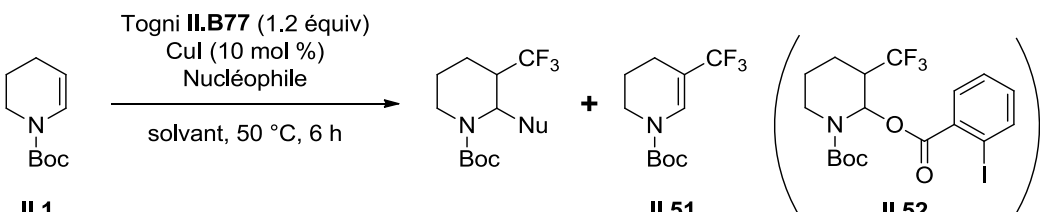
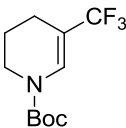
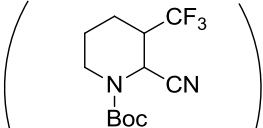
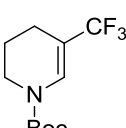
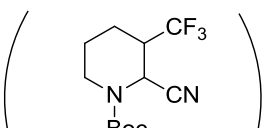
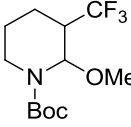
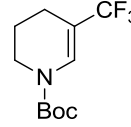
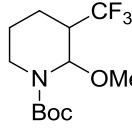
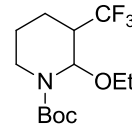


Schéma 169

Afin de tester cette hypothèse, un nucléophile externe a été ajouté au milieu réactionnel en utilisant les conditions mises au point précédemment (Togni **II.B77**, CuI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 °C, 6 h) sans additif (Tableau 33, entrées 1-3). Lorsque la trifluorométhylation de **II.1** a été réalisée en présence de TMSCN, le produit de cyanotrifluorométhylation **II.59** n'a pas été détecté lors du suivi de la réaction et seul le produit de trifluorométhylation **II.51** possédant un groupement CF<sub>3</sub> vinylique a été observé sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, que ce soit avec 1.5 ou 3 équiv de TMSCN (Tableau 33, entrées 1-2). En revanche, l'ajout de 3 équiv de méthanol a conduit à un mélange 1:1 du produit d'oxytrifluorométhylation **II.62** et du produit de trifluorométhylation **II.51** (Tableau 33, entrée 3). Lorsque la réaction a été réalisée directement dans le méthanol, seul le composé **II.60** a été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rapport non déterminé dû à la présence de rotamères) avec un bon rendement de 77% après purification (Tableau 33, entrée 4). Signalons que dans ces conditions, le sous-produit **II.52** n'a pas été formé. De manière similaire, lorsque la réaction est réalisée dans l'éthanol, la tétrahydropyridine

trifluorométhylée **II.61** a été isolée sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 59% (Tableau 33, entrée 5). Contrairement aux conditions de trifluorométhylation dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la réaction d'oxytrifluorométhylation est reproductible et nous avons donc étudié l'étendue de cette transformation.

<p style="text-align: center;">  </p>				
Entrée	Nucléophile (équiv)	Solvant	Produit (Rendement) <sup>a</sup>	
1	TMSCN (1.5 équiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	 <b>II.51</b> (RMN du brut)	 <b>II.59</b> (non observé)
2	TMSCN (3 équiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	 <b>II.51</b> (RMN du brut)	 <b>II.59</b> (non observé)
3	MeOH (3 équiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	 <b>II.60</b>	 <b>II.51</b> <b>II.60/II.51 = 1:1</b> (RMN du brut)
4	-	MeOH	 <b>II.60</b> (77%)	
5	-	EtOH	 <b>II.61</b> (59%)	

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice.

Tableau 33

## 2.4.2 Champ d'application et limites de la réaction d'oxytrifluorométhylation

Les conditions d'oxytrifluorométhylation (Togni **II.B77**, CuI, MeOH) ont permis la synthèse d'une variété d'ène-carbamates trifluorométhylés (Tableau 34). Signalons que dans tous les cas, un mélange de diastéréoisomères a été obtenu mais le rapport diastéréoisomérique n'a pas pu être déterminé à cause de la présence de rotamères.

Contrairement à ce qui avait été observé dans les conditions de trifluorométhylation de **II.4**, la présence d'un carbamate de Cbz ne nuit pas à la réaction d'oxytrifluorométhylation et la tétrahydropyridine trifluorométhylée **II.62** a été obtenue avec un bon rendement de 62% (Tableau 34, entrée 2). L'influence de la taille de cycle a ensuite été étudiée : le dihydropyrrole **II.7** et la tétrahydroazépine **II.8** ont tous deux fourni les produits d'oxytrifluorométhylation correspondants **II.63** et **II.64** malgré un rendement plus faible que celui obtenu pour l'oxytrifluorométhylation de la tétrahydropyridine **II.1** (48-56% versus 77%) (Tableau 34, entrées 3-4). Lorsque la tétrahydropyridine **II.23** possédant un groupement acétate en C4 a été engagée dans la réaction d'oxytrifluorométhylation, le composé trifluorométhylé **II.65**, dont le groupement acétate a été remplacé par un groupement méthoxy, a été isolé avec un rendement correct de 58% (Tableau 34, entrée 5). Signalons que le composé **II.65** a été obtenu sous la forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères, ce qui a empêché sa caractérisation complète.

$  \begin{array}{ccc}  \text{R}^2 \text{---} \text{C}_n \text{---} \text{N} \text{---} \text{CO}_2\text{R}^1 & \xrightarrow[\text{MeOH, 50 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\text{Togni II.B77 (1.2 \text{ \text{equiv})}, \text{CuI (10 mol \%)}} & \text{R}^2 \text{---} \text{C}_n \text{---} \text{N} \text{---} \text{CO}_2\text{R}^1 \text{---} \text{CF}_3 \text{---} \text{OMe}  \end{array}  $		
Entrée	Substrat	Produit (Rendement) <sup>a</sup>
1	 <b>II.1</b>	 <b>II.60</b> (77%)
2	 <b>II.4</b>	 <b>II.62</b> (62%)
3	 <b>II.7</b>	 <b>II.63</b> (48%)
4	 <b>II.8</b>	 <b>II.64</b> (56%)

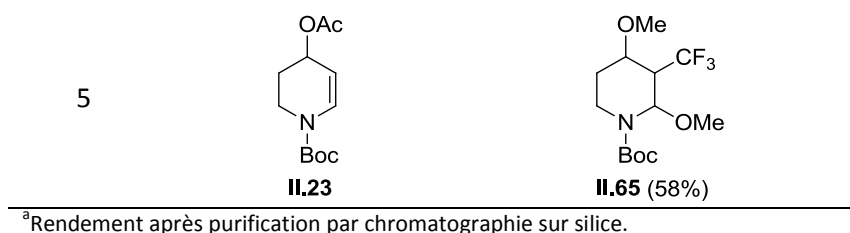
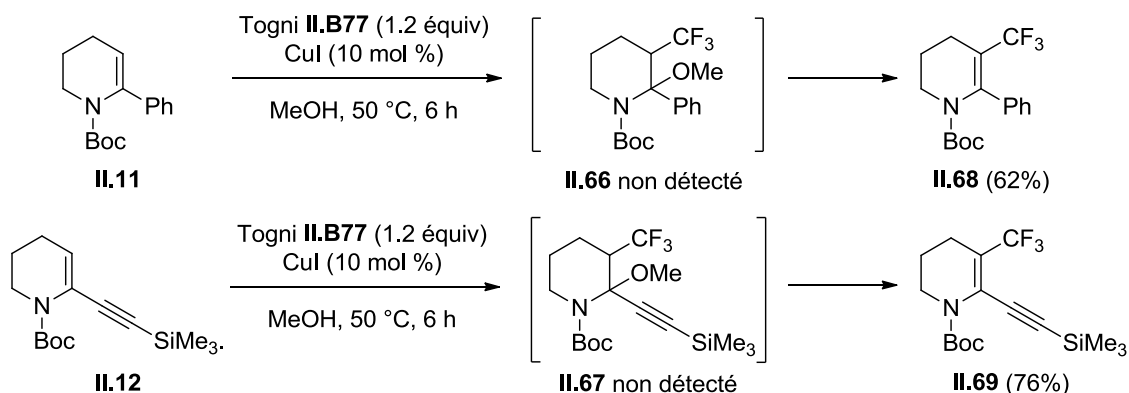


Tableau 34

Signalons que lorsque la réaction d'oxytrifluorométhylation a été appliquée aux tétrahydropyridines **II.11-12**, respectivement substituées par un groupement phényle et triméthysilylacétyle en C2, les 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines **II.66-67** n'ont pas été isolées et les tétrahydropyridines trifluorométhylées **II.68-69** ont été obtenues après purification (Schéma 170). On peut supposer que, même si ils se forment au cours de la réaction, les hémiaminals quaternaires **II.66-67** sont très instables, l'élimination du groupement méthoxy conduisant à une double liaison tétrasubstituée et conjuguée.



pas réagi dans ces conditions. Cependant, une conversion incomplète de **II.50** a été observée et un mélange complexe a été obtenu après purification du mélange réactionnel.

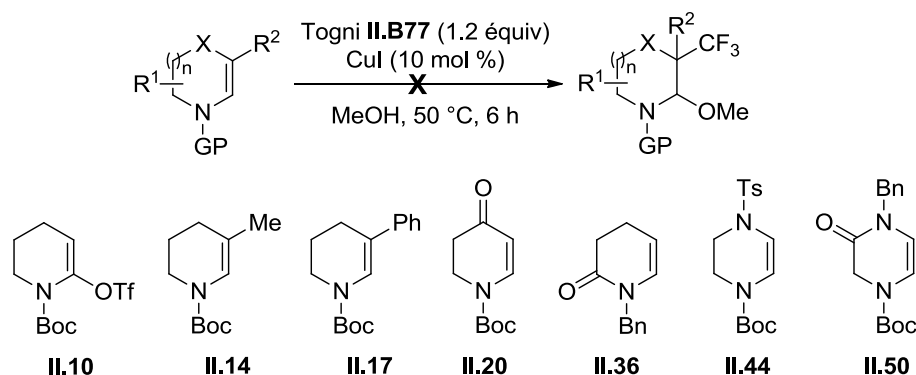


Schéma 171

### 2.4.3 Réactivité des 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines

#### 2.4.3.1 Elimination du groupement méthoxy en C2 : synthèse de tétrahydropyridines trifluorométhylées

La réaction de trifluorométhylation n'ayant pas permis de synthétiser des hétérocycles azotés possédant un groupement CF<sub>3</sub> vinylique de manière efficace (voir Section 2.3), nous avons envisagé d'accéder à ces composés par élimination du groupement méthoxy des hétérocycles azotés synthétisés par réaction d'oxytrifluorométhylation. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux conditions acides décrites par Sulikowski *et al* (TFA, toluène, 145 °C).<sup>175</sup> Lorsque ces conditions ont été appliquées à la pipéridine **II.60**, protégée par un groupement Boc, la tétrahydropyridine trifluorométhylée **II.51** a été obtenue avec un rendement quantitatif après purification (Tableau 35, entrée 1) alors que son analogue **II.62**, protégé par un groupement Cbz, n'a donné qu'un rendement moyen de 54% en composé **II.53** (Tableau 35, entrée 2). Quant à la pyrrolidine **II.63** et l'azépine **II.64**, elles ont fourni les produits d'élimination **II.55** et **II.56** avec de bons rendements, respectivement de 80% et de 66% (Tableau 35, entrées 3-4). Signalons que malgré les conditions acides, le groupement Boc n'a pas été coupé dans ces conditions.

<sup>175</sup> Kiewel, K.; Luo, Z.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5163-5165.

TFA (10 mol %)  
Toluène, 145 °C, 10 min

Entrée	Substrat	Produit (Rendement) <sup>a</sup>
1	 <b>II.60</b>	 <b>II.51</b> (quant.)
2	 <b>II.62</b>	 <b>II.53</b> (54%)
3	 <b>II.63</b>	 <b>II.55</b> (80%)
4	 <b>II.64</b>	 <b>II.56</b> (66%)

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice.

Tableau 35

Il est ainsi possible d'obtenir des hétérocycles azotés possédant un groupement CF<sub>3</sub> vinylique en C3 en deux étapes par une séquence d'oxytrifluorométhylation/élimination avec de bons rendements globaux.

#### 2.4.3.2 Fonctionnalisation des hétérocycles azotés 2-méthoxy-3-trifluorométhyle substitués

De nombreux exemples de fonctionnalisation de 2-méthoxypipéridines *via* un iminium intermédiaire en présence d'un acide de Lewis ont été décrits et nous nous sommes intéressés à ces réactions afin de fonctionnaliser les 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines synthétisées précédemment.

Pour cela, nous avons étudié l'allylation de la tétrahydropyridine **II.60** en présence d'un large excès d'allyltriméthylsilane (5-10 équiv) et d'une quantité catalytique de Sn(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %) dans les conditions décrites par Blaauw *et al.*<sup>176</sup> Malheureusement, quelles que soient les conditions (addition lente, addition inverse, addition par portions de l'acide de Lewis, dilution...), le produit d'allylation **II.70** n'a jamais été détecté et seul le produit d'élimination **II.51** a été observé par examen du spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel (Schéma 172, éq 1). De manière similaire, la réaction en présence d'APTS dans le furane (solvant et nucléophile) a seulement fourni le produit d'élimination **II.51** (Schéma 172, éq 2).

<sup>176</sup> Botman, P. N. M.; Dommerholt, F. J.; de Gelder, R.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4941-4944.



Ces résultats peuvent probablement s'expliquer par la présence du groupement CF<sub>3</sub> en position C3 qui rend le proton acide en cette position, l'élimination de ce dernier étant alors beaucoup plus rapide que l'attaque nucléophile sur l'iminium intermédiaire **H3**.

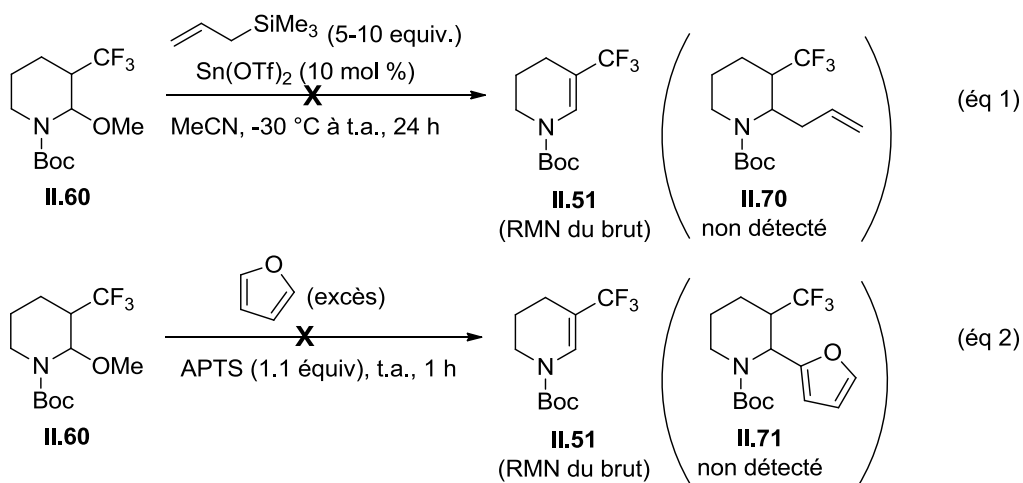


Schéma 172

## 2.4.4 Oxytrifluorométhylation de tétrahydropyridines substituées en C4 : application à la synthèse de dihydropyridines trifluorométhylées

### 2.4.4.1 Résultats préliminaires

Comme nous l'avons vu précédemment (Tableau 34, entrée 5), lorsque **II.23** a été traité dans les conditions d'oxytrifluorométhylation (Togni **II.B77**, CuI, MeOH), la pipéridine **II.65**, dont le groupement acétate a été substitué par le méthanol, avait été obtenue (Schéma 173).

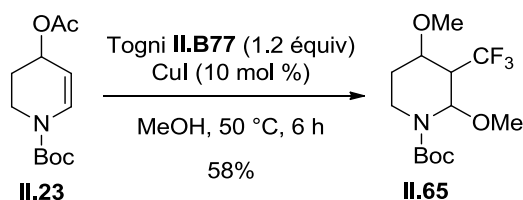


Schéma 173

Afin de comprendre pourquoi le groupement acétate a été remplacé par un groupement méthoxy, une expérience de contrôle sans réactif de Togni **II.B77** a été menée. Dans ces conditions, la tétrahydropyridine **II.23** a été transformée en tétrahydropyridine **II.24** substituée par un groupement méthoxy en position C4 (Schéma 174). Ce résultat prouve que le groupement acétate est réactif en présence de CuI et de méthanol pour être substitué par ce dernier sans l'intervention du réactif d'iode hypervalent.

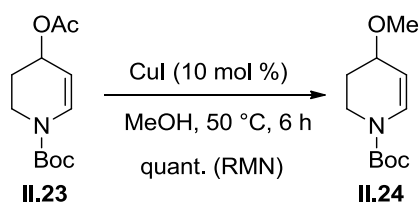


Schéma 174

Ayant obtenu le composé **II.65**, sa transformation en tétrahydropyridine a été étudiée (Schéma 175). Dans ce but, une séquence oxytrifluorométhylation/élimination a été réalisée en deux étapes sans purifier la pipéridine trifluorométhylée intermédiaire **II.65**. Après contrôle de la formation de la pipéridine **II.65** par RMN du brut, celle-ci a été engagée dans l'étape d'élimination. Après 45 min à 145 °C en présence de TFA (10 mol %) et purification, la tétrahydropyridine trifluorométhylée souhaitée **II.72** ainsi que la dihydropyridine trifluorométhylée **II.73** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 16% et 29%. La formation de **II.73** s'explique par la double élimination des groupements méthoxy, ce qui conduit au système diénique conjugué. Signalons que la petite quantité obtenue du composé **II.72** n'a pas permis sa caractérisation complète.

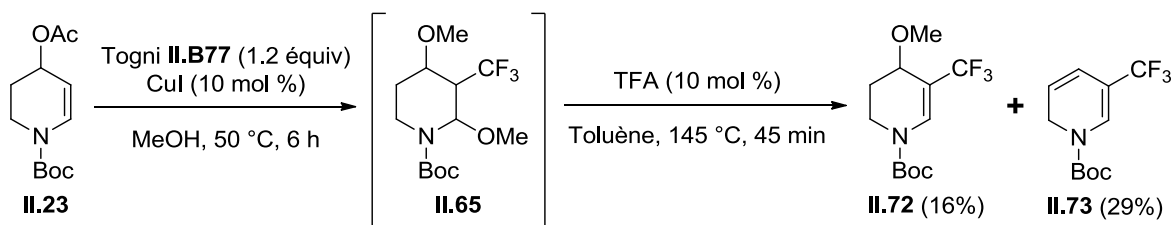


Schéma 175

La même séquence réactionnelle oxytrifluorométhylation/élimination a été appliquée à la tétrahydropyridine **II.22** porteuse d'un groupement hydroxyle en C4. Dans ces conditions, seule la dihydropyridine trifluorométhylée **II.73** a été obtenue après purification avec un rendement de 41%, ce qui suggère une élimination plus facile du groupement hydroxyle que celle du groupement méthoxy.

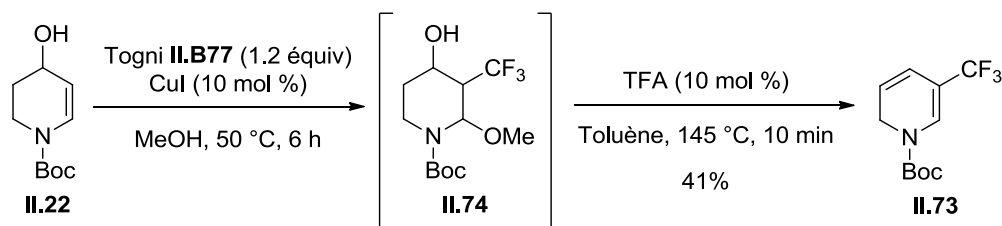


Schéma 176

Signalons que le remplacement du groupement Boc par un groupement Cbz n'a que peu d'influence sur le rendement, la dihydropyridine trifluorométhylée **II.75** ayant été obtenue avec un rendement de 37% à partir de la tétrahydropyridine **II.21** (Schéma 177).

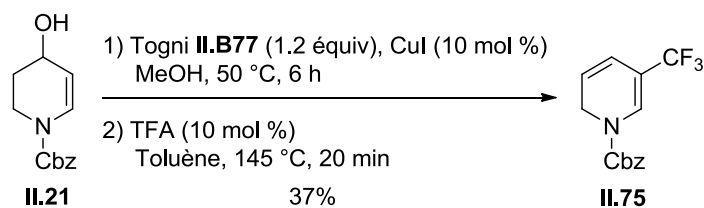


Schéma 177

#### 2.4.4.2 Synthèse de dihydropyridines trifluorométhylées

Cette séquence oxytrifluorométhylation/élimination permet d'accéder rapidement à des dihydropyridines trifluorométhylées en C3. L'étendue de cette transformation a été étudiée et les résultats sont présentés dans le Tableau 36.

La dihydropyridine trifluorométhylée **II.76** substituée par un groupement méthyle en C5 a été obtenue à partir de la tétrahydropyridine **II.27** avec un rendement similaire aux dihydropyridines **II.73** et **II.75** non substituées en C5 (36% versus 37-41%), mais des analyses complémentaires seraient nécessaires pour confirmer la structure (HMQC, COSY, HRMS) (Tableau 36, entrée 1).

De manière inattendue, les tétrahydropyridines **II.32-33** possédant un substituant en position C6 ont conduit à un mélange équimolaire des dihydropyridines trifluorométhylées **II.77** et **II.79** et des dihydropyridines n'incorporant pas le groupement CF<sub>3</sub> **II.78** et **II.37** (Tableau 36, entrées 2-3). Signalons que les dihydropyridines trifluorométhylées **II.77** et **II.79** et les dihydropyridines **II.78** et **II.37** sont très difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. L'influence du substituant en C6 sur la réaction d'oxytrifluorométhylation pourrait s'expliquer par un changement de conformation du substrat qui rendrait l'élimination de la fonction hydroxyle cinétiquement compétitive par rapport à la réaction d'oxytrifluorométhylation. Un mélange des diastéréoisomères *cis* et *trans* de **II.33**, dans un rapport d'environ 80:20, conduit à un mélange équimolaire des deux produits **II.79** et **II.37** ce qui réfute l'hypothèse selon laquelle l'un des deux diastéréoisomères conduirait au produit trifluorométhylé **II.79** et l'autre diastéréoisomère au produit ne possédant pas de groupement CF<sub>3</sub> **II.37**. De plus, lorsque l'isomère *cis* pur de la tétrahydropyridine **II.33** a été utilisé, le même mélange équimolaire de **II.79** et **II.37** a été obtenu (le même raisonnement peut être appliqué à la tétrahydropyridine **II.32**).

Enfin, la tétrahydropyridine **II.25** possédant un centre quaternaire en C4 a conduit à un mélange inséparable de la dihydropyridine souhaitée **II.80** et d'un composé trifluorométhylé inconnu dont la structure n'a pas pu être établie avec certitude, ce composé étant probablement le produit **II.81** possédant un diène exocyclique (Tableau 36, entrée 4).

Entrée	Substrat	Produit
1	 <b>II.27</b> (r.d. ~ 60:40)	 <b>II.76</b> (36%, à confirmer) <sup>b</sup>
2	 <b>II.32</b> (cis/trans ~ 90:10)	 <b>II.77</b> <b>II.78</b> <b>II.77/II.78 = 1:1 (40%)</b>
3	 <b>II.33</b> (cis/trans ~ 80:20)	 <b>II.79</b> <b>II.37</b> <b>II.79/II.37 = 1:1 (68%)</b>
4	 <b>II.25</b>	 <b>II.80</b> <b>II.81</b> (hypothèse)

<sup>a</sup>Rendement après purification par chromatographie sur silice. <sup>b</sup>Seule l'analyse RMN <sup>1</sup>H a pu confirmer la structure. <sup>c</sup>Un mélange inséparable de **II.80** et un sous-produit (probablement **II.81**) a été obtenu.

Tableau 36

L'obtention des dihydropyridines **II.78** et **II.37** lors des réactions d'oxytrifluorométhylation impliquant les tétrahydropyridines **II.32-33** tendrait à montrer que les dihydropyridines **II.78** et **II.37** ne réagiraient pas dans ces conditions. Afin de vérifier cette hypothèse, la dihydropyridine **II.37** a été synthétisée à partir de **II.33** par déshydratation (voir Section 2.2.2) et elle a été engagée dans la séquence d'oxytrifluorométhylation/élimination. Dans ces conditions, la dihydropyridine trifluorométhylée en C5 **II.82** a été isolée avec un rendement de 52% (Schéma 178).

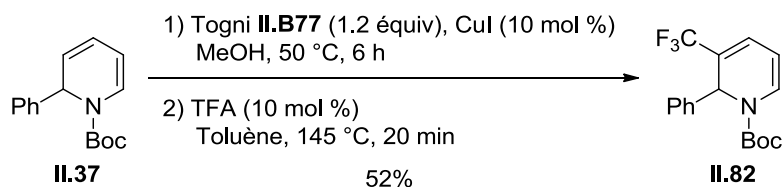


Schéma 178

Ainsi, d'après ce résultat, la formation de la dihydropyridine **II.37** et l'absence de la dihydropyridine trifluorométhylée **II.82** lors de la réaction d'oxytrifluorométhylation de la tétrahydropyridine **II.33**, suggère plutôt une dégradation du réactif de Togni. En effet, dans le cas contraire un mélange des dihydropyridines trifluorométhylées **II.79** et **II.82** devrait être obtenu. Il serait donc possible d'envisager d'augmenter la quantité de réactif de Togni **II.B77** introduite dans le milieu réactionnel afin d'obtenir une incorporation totale du groupement trifluorométhyle sur le substrat **II.33** mais dans ce cas, des mélanges de dihydropyridines trifluorométhylées en position C3 et C5 seraient sans doute obtenus.

Après avoir démontré que la dihydropyridine **II.37** était réactive dans les conditions d'oxytrifluorométhylation, nous nous sommes intéressés à la réactivité de la dihydropyridine **II.41** possédant un groupement phényle en position C2 et C6 (Schéma 179). Lorsque celle-ci a été engagée dans la réaction d'oxytrifluorométhylation, la tétrahydropyridine trifluorométhylée **II.83** et la dihydropyridine trifluorométhylée **II.84** ont été observées (RMN  $^1\text{H}$  du brut). Après purification, ces composés ont été obtenus avec de faibles rendements (20% et 12% respectivement), une fraction de mélange ayant également été récupérée.

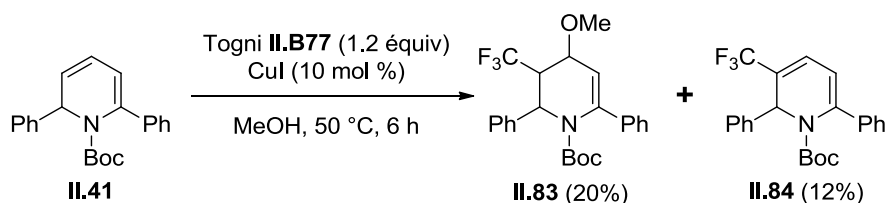


Schéma 179

Le mélange de **II.83** et **II.84** a ensuite été engagé dans la réaction d'élimination en présence de TFA (Schéma 180). Malheureusement après purification, la dihydropyridine trifluorométhylée **II.84** n'a pu être isolée de manière pure.

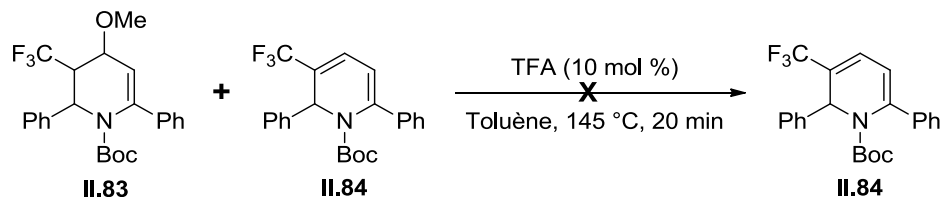


Schéma 180

#### 2.4.4.3 Transformation des dihydropyridines trifluorométhylées

Les dihydropyridines sont des briques moléculaires intéressantes car elles permettent d'accéder à une variété de composés et nous avons donc étudié la fonctionnalisation des dihydropyridines

trifluorométhylées synthétisées précédemment. Malheureusement, les essais préliminaires d'époxydation, de dihydroxylation et de réaction de Diels-Alder ne se sont pas révélés encourageants et les résultats de cette étude se trouvent en Annexe A3.

#### 2.4.5 Bilan de l'oxytrifluorométhylation

Une réaction d'oxytrifluorométhylation d'ène-carbamates cycliques en présence du réactif de Togni **II.B77** catalysée par du cuivre a été mise au point (Schéma 181). Bien que la réaction ne soit pas complètement générale, elle tolère de nombreuses substitutions. Une variété de 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines ainsi que des 3-trifluorométhyltétrahydropyridines ont pu être synthétisées avec des rendements qui sont moyens à bons (Schéma 181, éq 1). Le groupement méthoxy des pipéridines synthétisées peut être éliminé pour accéder aux 3-trifluorométhyltétrahydropyridines correspondantes avec des rendements qui sont bons à excellents (Schéma 181, éq 2). Enfin, la méthode a été étendue à la synthèse de dihydropyridines trifluorométhylées en position C3 ou C5 (Schéma 181, éq 3).

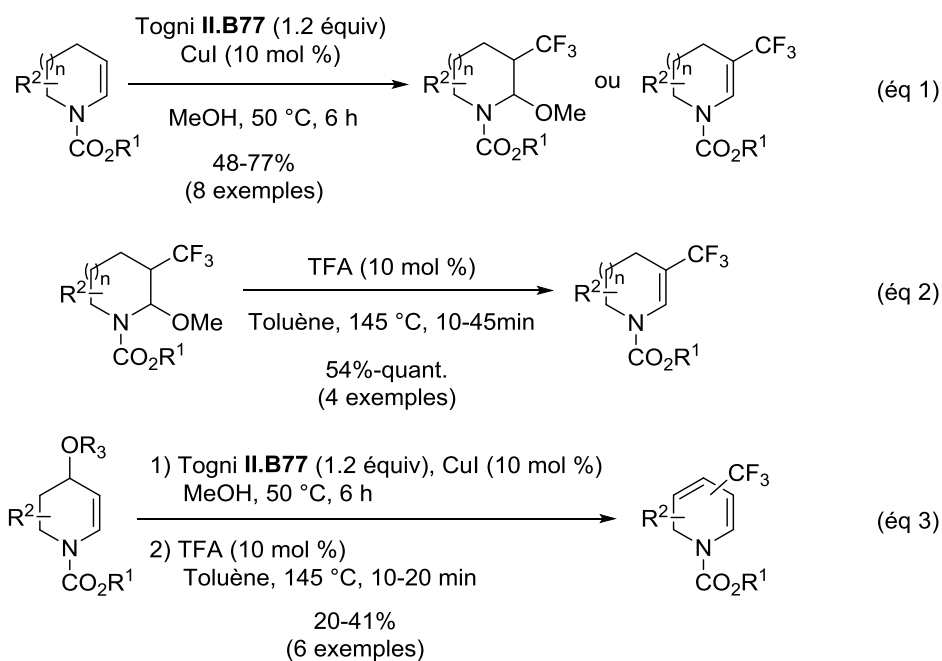


Schéma 181

#### 2.4.6 Trifluorométhylation d'énamides en présence de FeCl<sub>2</sub> par Gillaizeau *et al.*: étude comparative et proposition d'un mécanisme

##### 2.4.6.1 Etude comparative

Au cours de nos travaux, une méthode de trifluorométhylation d'énamides en présence du réactif de Togni **II.B77** catalysée par FeCl<sub>2</sub> a été décrite par le groupe de Gillaizeau (Schéma 182).<sup>177</sup> Les conditions utilisées, très proches de celles que nous avons développées, ont permis aux auteurs d'accéder à une

<sup>177</sup> Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3572–3575.

variété d'hétérocycles azotés trifluorométhylés de type **II.R2** (énamides, ène-carbamates et ène-sulfonamides cycliques et acycliques) avec des rendements modestes à excellents à partir des précurseurs de type **II.R1**.

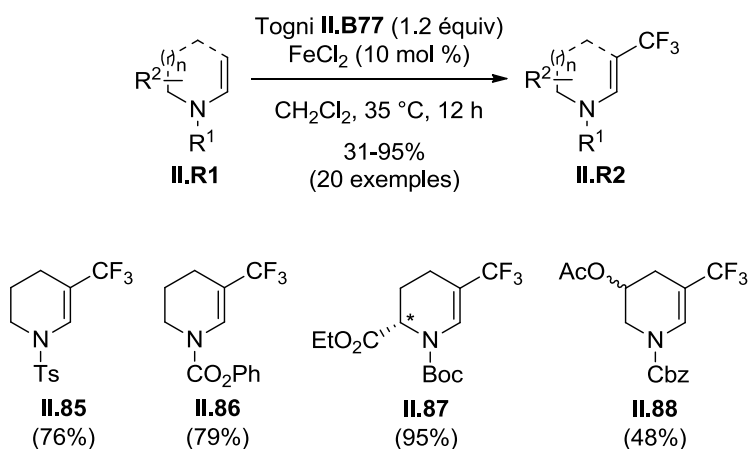


Schéma 182

Rappelons que dans notre cas, seule la trifluorométhylation de **II.1**, dont l'azote est protégé par un groupement Boc, a pu être réalisée de façon reproductible et que **II.51** a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 183).

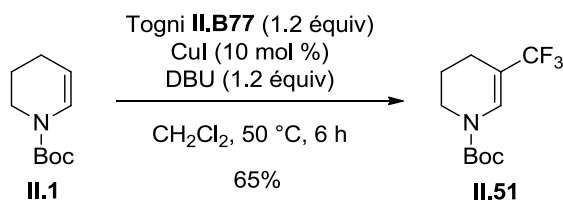


Schéma 183

Une autre différence notable entre les deux méthodes réside dans la réactivité de la dihydropyridinone **II.36**, protégée par un groupement benzyle. En présence de  $\text{FeCl}_2$ , Gillaizeau *et al.* ont pu obtenir la dihydropyridinone trifluorométhylée **II.58** tandis que dans notre cas, une faible conversion de **II.36** en réaction de trifluorométhylation et aucune trace du produit en réaction d'oxytrifluorométhylation a été observée (Schéma 184).

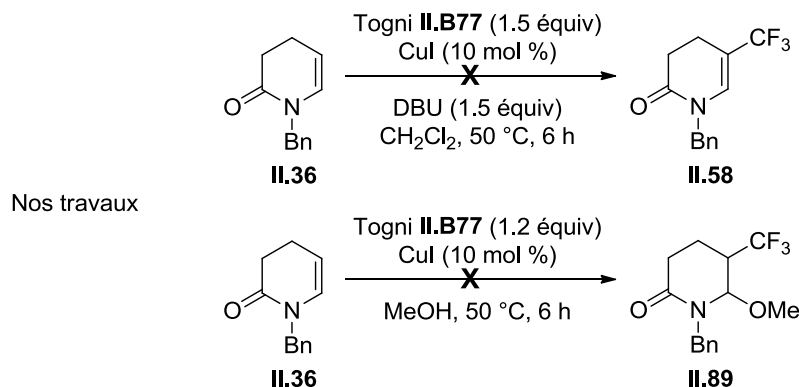
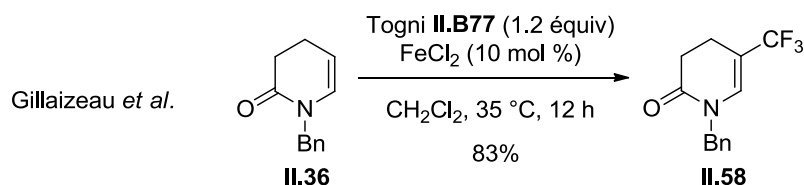


Schéma 184

Notons qu'aucun exemple de préparation de dihydropyridines trifluorométhylées n'est mentionné dans le travail de Gillaizeau *et al.*

#### 2.4.6.2 Proposition d'un mécanisme

Ces différences de réactivité en fonction du catalyseur métallique utilisé pour réaliser la réaction de trifluorométhylation d'énamides et dérivés peuvent peut-être s'expliquer par un mécanisme différent selon qu'un catalyseur au fer ou au cuivre est utilisé. En effet, en se basant sur des expériences réalisées en présence d'inhibiteurs de radicaux (TEMPO, benzoquinone et TBHT), Gillaizeau *et al.* ont proposé un mécanisme radicalaire pour la trifluorométhylation d'hétérocycles azotés insaturés de type II.R1 en présence de  $\text{FeCl}_2$  (Schéma 185).

Le complexe de fer(II) réagirait avec le réactif de Togni II.B77 pour former un radical  $\text{CF}_3^\bullet$  et le carboxylate I3. Après addition de  $\text{CF}_3^\bullet$  sur le substrat de type II.R1, le radical résultant J3 serait oxydé par un transfert mono-électronique (SET) en cation K3 par le complexe de fer(III) généré lors de la première étape. Le cation K3 ou sa forme mésomère, l'iminium H3, subirait une élimination d'un proton pour former le produit trifluorométhylé de type II.R2. Il est également possible que le carboxylate I3 s'additionne sur le cation K3 ou l'iminium H3 pour former les esters de type II.R3 *cis* et *trans*, parfois obtenus en mélange par les auteurs pour certains substrats. Une élimination de ces groupements esters induite par le carboxylate I3 pourrait également former le produit trifluorométhylé II.R2.



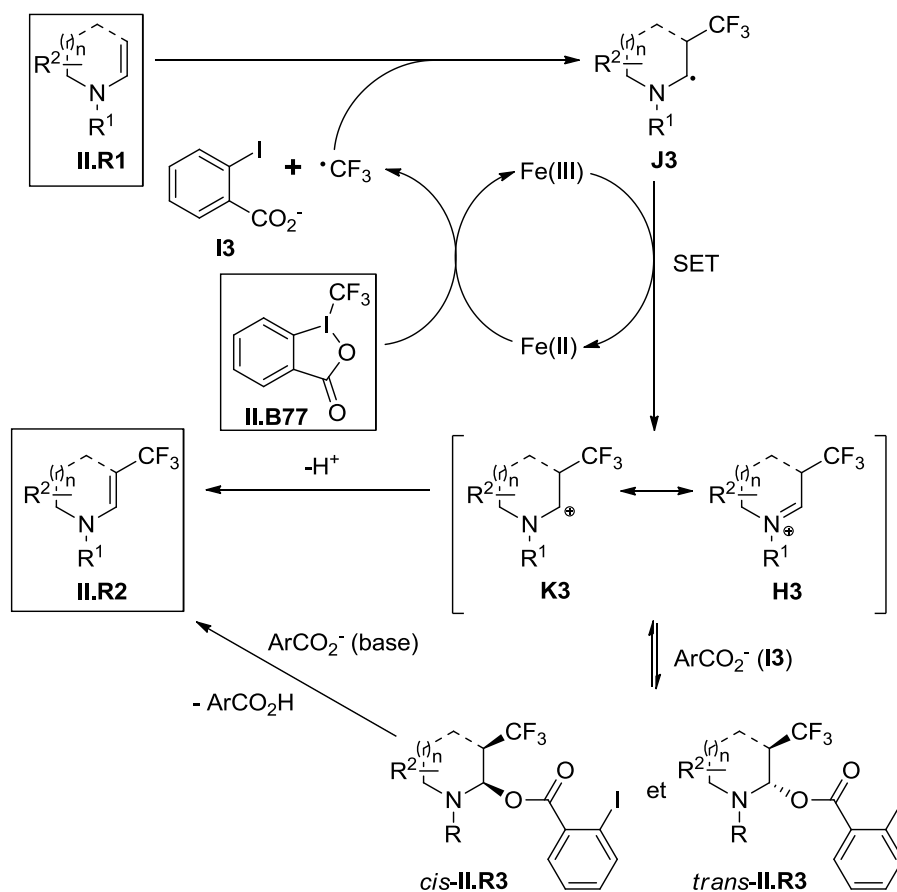


Schéma 185

En revanche, la méthode d'oxytrifluorométhylation catalysée au cuivre que nous avons développée pourrait plutôt impliquer un mécanisme ionique similaire au mécanisme décrit par Sodeoka *et al.* pour l'aminotrifluorométhylation d'oléfines acycliques **II.90** contenant une fonction amine libre et qui a été réalisée en présence de Cul (Schéma 186).<sup>178</sup>

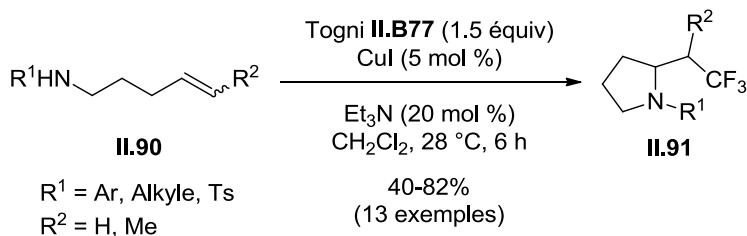


Schéma 186

Comme c'est le cas dans la méthode d'oxytrifluorométhylation que nous avons mise au point,<sup>179</sup> les auteurs mélangent d'abord le réactif de Togni **II.B77** avec le Cul avant d'ajouter le substrat. Ils ont tenté de déterminer l'espèce catalytique formée lors de cette étape préliminaire et ils ont remarqué que quel que soit le solvant utilisé, le mélange du réactif de Togni **II.B77** avec Cul donnait une couleur verte au

<sup>178</sup> Kawamura, S.; Egami, H; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4865-4873.

<sup>179</sup> Voir **GP-4** de la partie expérimentale.

milieu réactionnel ce qui pourrait traduire la présence d'espèces de cuivre(II). Lorsque le pré-traitement de **II.B77** avec CuI a été réalisé dans le méthanol, les auteurs ont pu isoler le complexe dimérique **II.92** ne contenant aucun groupement CF<sub>3</sub>. Ils ont ensuite montré par une étude RMN que ce complexe **II.92** était capable de catalyser la réaction de trifluorométhylation en présence du réactif de Togni **II.B77**.

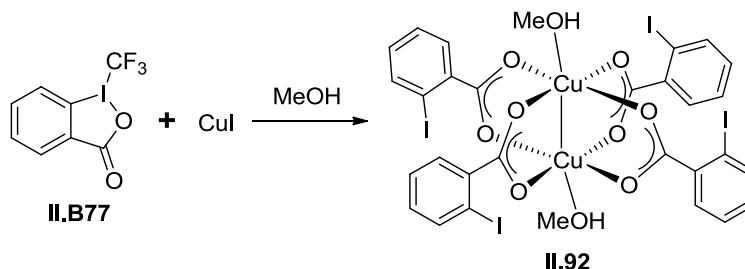


Schéma 187

En se basant sur ces résultats ainsi que sur des analyses GC/MS poussées et des calculs théoriques, les auteurs ont proposé le mécanisme suivant (Schéma 188). L'oxydation de CuI par le réactif de Togni **II.B77** génèrerait le complexe de cuivre(II) **L3**. Bien qu'un radical CF<sub>3</sub><sup>•</sup> soit cogénéré lors de cette étape, il est fort probable qu'il se décompose en l'absence de substrat. Le complexe **L3** pourrait jouer le rôle d'acide de Lewis et activer le réactif de Togni **II.B77** pour donner le complexe **M3** en équilibre avec **L3**. Le complexe **L3** pourrait également réagir avec le substrat **II.90** pour former le complexe **N3**. L'étape limitante du cycle catalytique serait la formation du complexe **O3** au sein duquel le cuivre serait complexé à la fois au réactif de Togni **II.B77** et à l'amine présente dans **II.90**. Dans cet état de transition, l'alcène serait activé par l'atome d'iode hypervalent porté par le réactif de Togni complexé. L'amine viendrait ensuite attaquer l'oléfine activée pour conduire au complexe **P3** comportant l'hétérocycle azoté. Une élimination réductrice fournirait le produit trifluorométhylé **II.91** et l'acide ArCO<sub>2</sub>H, ce qui régénérerait le complexe **L3**.



206

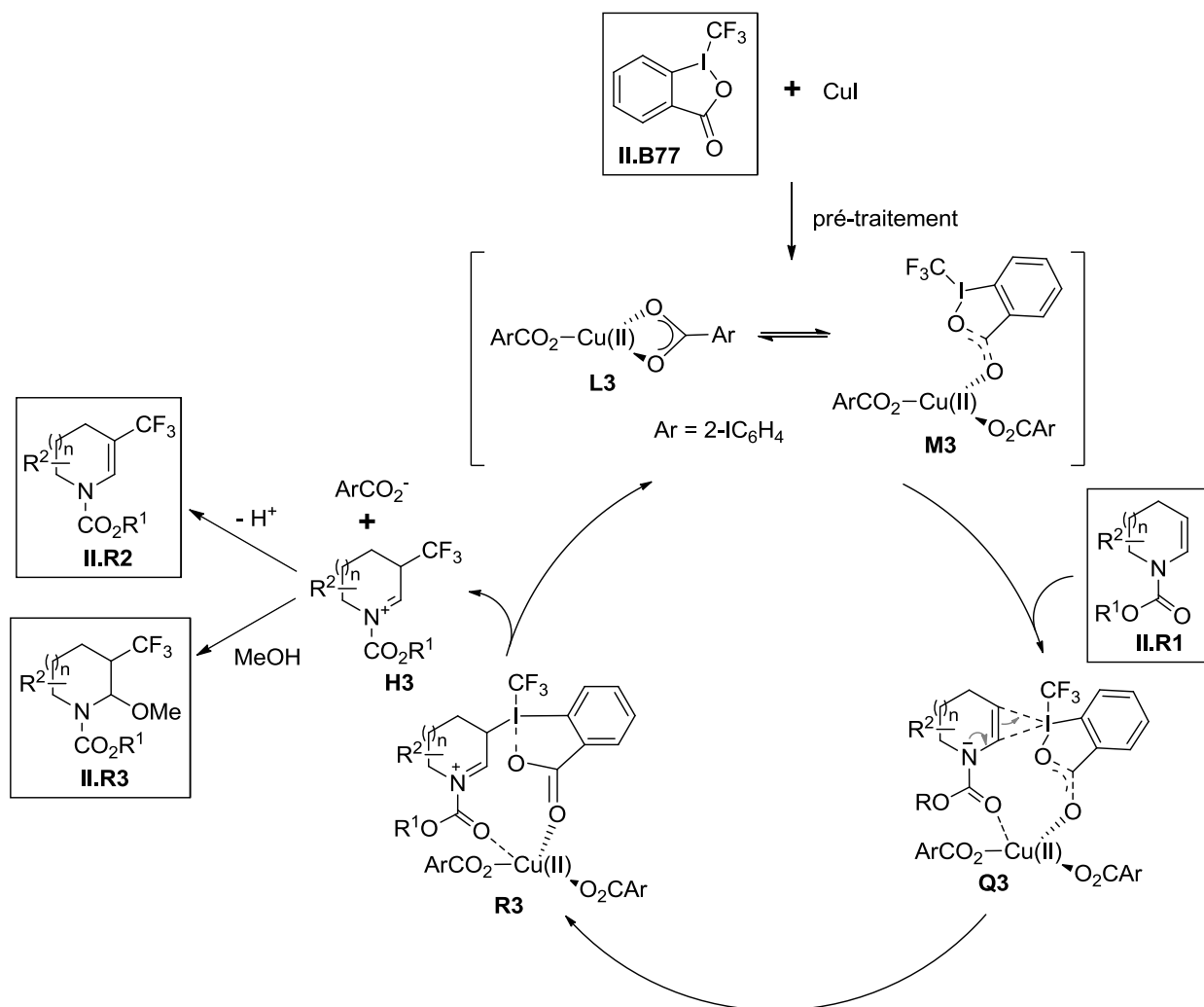


Schéma 189

## 2.5 Conclusion

Nous avons développée une méthode d'oxytrifluorométhylation d'ènes carbamates cycliques qui permet d'accéder à des 2-méthoxy-3-trifluorométhylpipéridines, des 3-trifluorométhyltétrahydropyridines et des 3- et 5-trifluorométhyldihydropyridines (Schéma 190). Le mécanisme de cette réaction de trifluorométhylation implique probablement une espèce de cuivre(II) comme activateur du réactif de Togni **II.B77** en tant qu'acide de Lewis qui permettrait une attaque nucléophile du substrat sur le réactif de Togni activé. Cependant un mécanisme radicalaire ne peut pas être exclu. Cette méthode pourrait être appliquée à la trifluorométhylation de dihydropyranes.

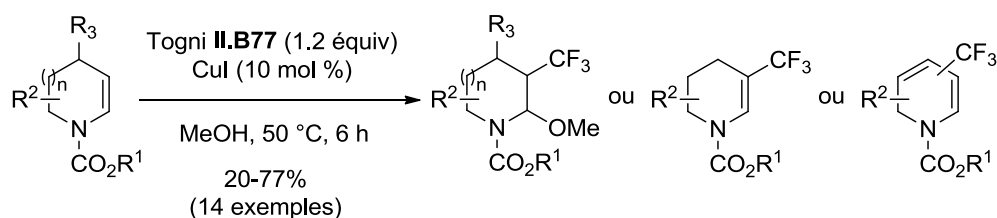


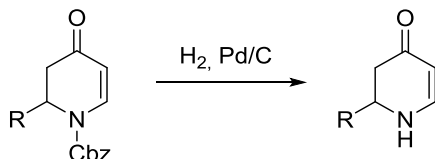
Schéma 190

## CHAPITRE II :

### Partie expérimentale

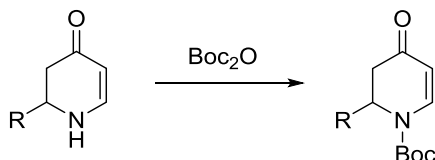
## 1 Procedures and analyses

- General procedure for hydrogenolysis reaction (**GP-1**) :



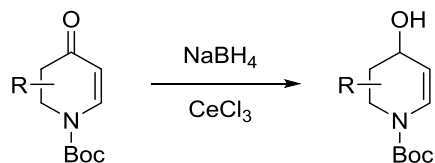
To a solution of the dihydropyridone (1 equiv) in ethanol (0.1M) was added palladium on carbon (0.05 equiv, 10 wt. % loading). The flask was purged with argon three times, with hydrogen three times and then stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then filtered onto a pad of Celite with EtOAc as eluent and concentrated. The crude dihydropyridone was directly engaged in the Boc-protection step.

- General procedure for Boc-protection reaction (**GP-2**) :



To a solution of the dihydropyridone (1 equiv) in acetonitrile (0.5M) was added DMAP (1.1 equiv) and Boc<sub>2</sub>O (1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. Et<sub>2</sub>O was added and the organic phase was successively washed with an aqueous solution of HCl 1N, with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine before being dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

- General procedure for Luche reduction (**GP-3**) :



To a solution of the dihydropyridone (1 equiv) in methanol (0.4-0.5 M) at 0 °C was added cerium(III) chloride heptahydrate (1 equiv) and the resulting suspension was stirred until all salts have been dissolved. Then, sodium borohydride (1 equiv) was added by portion over 20 min while the temperature was kept at 0 °C. The reaction mixture was quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered

- General procedure for oxytrifluoromethylation reaction (**GP-4**) :

- $$\text{R}^2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(CO}_2\text{R}^1\text{)-C}_6\text{H}_4 \xrightarrow[\text{CuI}]{\text{Togni}} \text{R}^2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(CO}_2\text{R}^1\text{)-C}_6\text{H}_3(\text{OMe})(\text{CF}_3) \quad \text{ou} \quad \text{R}^2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(CO}_2\text{R}^1\text{)-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$$

- General procedure for elimination reaction (**GP-5**) :

- $$\text{R}^2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N(CO}_2\text{R}^1\text{)-C(OMe)=C(CF}_3\text{)-} \xrightarrow{\text{TFA}} \text{R}^2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N(CO}_2\text{R}^1\text{)-C}\equiv\text{C(CF}_3\text{)-}$$

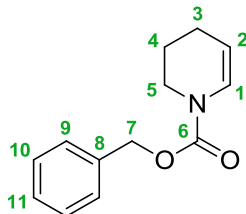
211



---

**benzyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.4)**

---

**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>**Mass :** 217.3 g/mol

To a solution of  $\delta$ -valerolactam (1.0 g, 10.1 mmol, 1 equiv) in dry THF (65 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of LiHMDS (1 M THF, 10.1 mL, 10.1 mmol, 1 equiv) and the resulting mixture was stirred 1h30 at -78 °C. Benzyl chloroformate (1.9 g, 11.1 mmol, 1.1 equiv) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to rt over 1 h and quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure to give the crude protected lactam **II.3** (2.0 g, 82%) as a solid.

To a solution of the protected lactam **II.3** (2.0 g, 8.57 mmol, 1 equiv) in THF (45 mL) at -78 °C was added a solution of NaHMDS (1 M in THF, 10.3 mL, 10.3 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred 1 h at -78 °C. Diphenyl phosphoryl chloride (2.1 mL, 10.3 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred 1 h at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to rt and quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude enol phosphate.

The crude enol phosphate in dry DME (30 mL) was added to a solution of Pd(OAc)<sub>2</sub> (77 mg, 0.34 mmol, 0.04 equiv) and PPh<sub>3</sub> (180 mg, 0.69 mmol, 0.08 equiv). The resulting mixture was stirred 5 min at rt and then added dropwise to a degazed solution of formic acid (0.65 mL, 17.2 mmol, 2 equiv) and triethylamine (3.6 mL, 25.7 mmol, 3 equiv) in dry DME (30 mL). The resulting mixture was heated at 85 °C in a sand bath for 45 min. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite with EtOAc as eluent and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2) gave **II.4** (410 mg, 22%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : De Simone, F.; Saget, T.; Benfatti, F.; Almeida, S.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14527-14538.

**IR** (neat) : 1703, 1653, 1409, 1347, 1321 , 1299, 1255, 1227, 1183, 1107, 1053 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.42-7.28 (m, 5H, H<sub>9-11</sub>), 6.89 (brd, *J* = 8.4 Hz, 0.4H, H<sub>1</sub>), 6.80 (brd, *J* = 8.4 Hz, 0.6H, H<sub>1</sub>), 5.18 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 4.97 (dt, *J* = 8.4 Hz, 4.0 Hz, 0.4H, H<sub>2</sub>), 4.86 (dt, *J* = 8.4 Hz, 4.0 Hz, 0.6H, H<sub>2</sub>), 3.67-3.60 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.07-2.01 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.87-1.77 (m, 2H, H<sub>4</sub>)

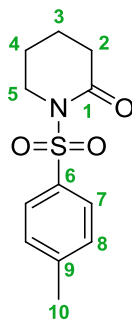
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 153.6 (C<sub>6'</sub>), 153.2 (C<sub>6</sub>), 136.5 (C<sub>8</sub>), 128.6 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 128.2 (C<sub>11</sub>), 128.1 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 125.4 (C<sub>1'</sub>), 125.0 (C<sub>1</sub>), 106.9 (C<sub>2'</sub>), 106.5 (C<sub>2</sub>), 67.5 (C<sub>7</sub>), 67.4 (C<sub>7'</sub>), 42.5 (C<sub>5'</sub>), 42.3 (C<sub>5</sub>), 21.7 (C<sub>3-3'</sub> or C<sub>4-4'</sub>), 21.5 (C<sub>3-3'</sub> or C<sub>4-4'</sub>), 21.3 (C<sub>3-3'</sub> or C<sub>4-4'</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 217 (5), 173 (8), 172 (5), 96 (5), 92 (9), 91 (100), 89 (2), 82 (7), 77 (3), 65 (12), 63 (2), 55 (5), 54 (2), 52 (2), 51 (4)

---

**1-tosylpiperidin-2-one (II.5)**

---



**Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

**Mass** : 253.3 g/mol

To a solution of  $\delta$ -valerolactam (1.0 g, 10.1 mmol, 1 equiv) in dry THF (20 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.35 M in hexane, 4.7 mL, 11.1 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 30 min at -78 °C. A solution of tosyl chloride (2.1 g, 11.1 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (10 mL) was then added dropwise and the resulting mixture was warmed up to rt and stirred for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated with Et<sub>2</sub>O, filtered and purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 7:3 to 5:5) to give **II.5** (1.5 g, 59%) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Babu, B. P.; Endo, Y.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11524-11527.

**Mp** : 60-61 °C

**IR** (neat) : 1762, 1693, 1347, 1285, 1261, 1169, 1128, 1121, 1089, 1010 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  : 7.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.91 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.42 (brs, 3H, H<sub>10</sub>), 1.90 (brqint,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 1.77 (brqint,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>)

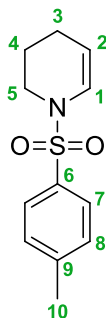
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 170.3 (C<sub>1</sub>), 144.8 (C<sub>6</sub>), 136.2 (C<sub>9</sub>), 129.4 (2C, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 128.8 (2C, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 47.0 (C<sub>5</sub>), 34.2 (C<sub>2</sub>), 23.4 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 21.7 (C<sub>10</sub>), 20.5 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 189 (31), 160 (10), 146 (11), 133 (67), 120 (32), 108 (18), 107 (12), 92 (11), 91 (100), 82 (14), 70 (16), 65 (65), 63 (14), 56 (23), 55 (38)

---

**benzyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.6)**

---

**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S**Mass :** 237.3 g/mol

To a solution of **II.5** (500 mg, 1.97 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) at -78 °C was added a solution of NaHMDS (1 M in THF, 2.37 mL, 2.37 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Diphenyl phosphoryl chloride (0.49 mL, 2.37 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred 1 h at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to rt and quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude enol phosphate.

The crude enol phosphate in dry DME (7 mL) was added to a solution of Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 mg, 0.08 mmol, 0.04 equiv) and PPh<sub>3</sub> (41 mg, 0.16 mmol, 0.08 equiv). The resulting mixture was stirred for 5 min at rt and then added dropwise to a degazed solution of formic acid (0.15 mL, 3.95 mmol, 2 equiv) and triethylamine (0.82 mL, 5.92 mmol, 3 equiv) in dry DME (7 mL). The resulting mixture was heated at 85 °C in a sand bath for 45 min. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite with EtOAc as eluent and concentrated under reduced pressure. Two successive purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 then PE/EtOAc = 9:1) gave **II.6** (218 mg, 55%) as a white solid.

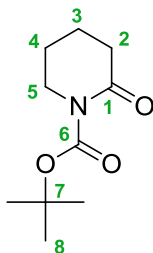
Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Shao, M.; Zheng, L.; Qiao, W.; Wang, J.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2743-2750

**Mp :** 60-61 °C**IR** (neat) : 1648, 1597, 1337, 1263, 1187, 1161, 1099, 1066 cm<sup>-1</sup>**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ : 7.66 (dt<sub>app</sub>, *J* = 8.4 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 6.63 (dt, *J* = 8.4 Hz, 1.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.96 (dt, *J* = 8.4 Hz, 3.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.38-3.33 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.90 (tdd, *J* = 6.3 Hz, 4.0 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.68-1.61 (m, 2H, H<sub>4</sub>)**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 143.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>9</sub>), 135.1 (C<sub>6</sub> or C<sub>9</sub>), 129.8 (2C, C<sub>8</sub>), 127.1 (2C, C<sub>7</sub>), 125.1 (C<sub>1</sub>), 108.4 (C<sub>2</sub>), 43.9 (C<sub>5</sub>), 21.6 (C<sub>10</sub>), 21.0 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 20.9 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>)**MS** (EI) *m/z* : 238 (6), 237 (46), 155 (14), 92 (13), 91 (71), 89 (5), 83 (6), 82 (93), 81 (8), 80 (13), 65 (23), 63 (5), 55 (100), 54 (11), 53 (9)

---

***tert*-butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylate (II.9)**

---

**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>**Mass :** 199.2 g/mol

To a solution of  $\delta$ -valerolactam (3.0 g, 30.2 mmol, 1 equiv) in dry THF (200 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 11.7 mL, 29.4 mmol, 1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of Boc<sub>2</sub>O (9.9 g, 45.4 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (50 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and warmed up to rt. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 7:3) gave **II.9** (5.4 g, 89%) as a colorless oil.

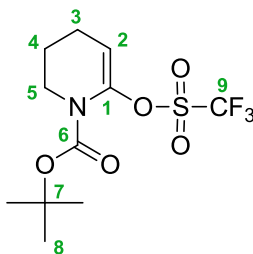
Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Garnier, E. C.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7449–7458.

**IR** (neat) : 1769, 1711, 1459, 1392, 1368, 1290, 1248, 1141, 1092, 1058 cm<sup>-1</sup>**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 3.63 (brt, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.49 (brt, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 1.84-1.75 (m, 4H, H<sub>3-4</sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>8</sub>)**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 171.4 (C<sub>1</sub>), 152.8 (C<sub>6</sub>), 82.9 (C<sub>7</sub>), 46.4 (C<sub>5</sub>), 34.9 (C<sub>2</sub>), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>), 22.8 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 20.5 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>)

---

***tert*-butyl 6-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.10)**

---

**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S**Mass :** 333.3 g/mol

To a solution of **II.9** (1.0 g, 5.02 mmol, 1 equiv) in dry THF (54 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of KHMDS (0.5 M in THF, 11.7 mL, 29.4 mmol, 1.25 equiv) and the resulting mixture was stirred

for 1h30 at -78 °C. A solution of PhN(Tf)<sub>2</sub> (1.9 g, 5.27 mmol, 1.05 equiv) in dry THF (4 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1h30 at -78 °C before being warmed up to rt over 1 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of NaOH. The phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:5 to 9:1, deactivated silica) gave **II.10** (1.0 g, 61%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Occhiato, E. G.; Lo Galbo, F.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7324-7330.

**IR** (neat) : 1721, 1682, 1419, 1370, 1340, 1250, 1204, 1137, 1061, 1044 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 5.28 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.62-3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.26 (td, *J* = 6.8 Hz, 3.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.79-1.71 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.49 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

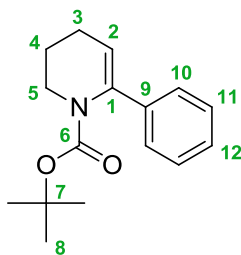
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 152.7 (C<sub>6</sub>), 140.3 (C<sub>1</sub>), 118.5 (q, *J* = 320.3 Hz, C<sub>9</sub>), 107.1 (C<sub>2</sub>), 82.9 (C<sub>7</sub>), 45.6 (C<sub>5</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>), 22.4 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 22.2 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 258 (5), 231 (14), 125 (2), 98 (6), 81 (6), 80 (3), 70 (2), 69 (10) 68 (2), 58 (4), 57 (100), 56 (5), 55 (17), 54 (6), 53 (2)

---

***tert*-butyl 5-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.11)**

---



**Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass** : 259.3 g/mol

To a solution of **II.10** (500 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in dry THF (30 mL) were added PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (53 mg, 0.08 mmol, 0.05 equiv), phenylboronic acid (276 mg, 2.26 mmol, 1.5 equiv) and a 2 M aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL, 30.0 mmol, 20 equiv). The resulting mixture was heated at 60 °C for 3-4 h. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 95:5) to give **II.11** (152 mg, 78%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.

**IR** (neat) : 1695, 1642, 1449, 1362, 1336, 1251, 1151, 1071, 1050, 1003 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.32-7.26 (m, 3.8H, H<sub>10-12</sub>), 7.26-7.18 (m, 1.2H, H<sub>10-12</sub>), 5.32 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.75-3.69 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.28 (td, *J* = 6.8 Hz, 3.8 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.91-1.83 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.07 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

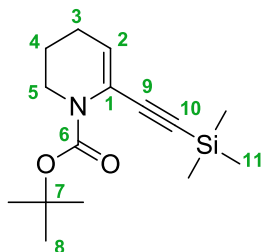
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 154.1 (C<sub>6</sub>), 141.0 (C<sub>1</sub> or C<sub>9</sub>), 140.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>9</sub>), 130.9 (C<sub>12'</sub>), 128.1 (2C, C<sub>10'</sub> or C<sub>11'</sub>), 127.9 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 127.4 (2C, C<sub>10'</sub> or C<sub>11'</sub>), 126.9 (C<sub>12</sub>), 125.3 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 115.1 (C<sub>2</sub>), 80.4 (C<sub>7</sub>), 47.4 (C<sub>5'</sub>), 44.4 (C<sub>5</sub>), 27.7 (3C, C<sub>8</sub>), 27.4 (3C, C<sub>8'</sub>), 23.8 (C<sub>3-4</sub>), 23.6 (C<sub>3-4</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 259 (7), 204 (5), 203 (35), 186 (6), 175 (5), 159 (31), 158 (54), 144 (25), 130 (5), 117 (5), 115 (6), 104 (9), 77 (7), 57 (100), 55 (15)

---

***tert*-butyl 6-((trimethylsilyl)ethynyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.12)**

---



**Formula** : C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Si

**Mass** : 279.5 g/mol

To a solution of copper iodide (17 mg, 0.09 mmol, 0.15 equiv) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (16 mg, 0.09 mmol, 0.15 equiv) in a 3:2 mixture of THF/DIPA (16 mL) was added slowly a solution of **II.10** (200 mg, 0.60 mmol, 1 equiv) and trimethylsilylacetylene (258  $\mu$ L, 1.81 mmol, 3 equiv) in THF (0.2 M). The resulting mixture was stirred for 4 h and quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel on silica gel (PE/EtOAc = 98:2 to 95:5, deactivated silica) to give **II.12** (110 mg, 65%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Scarpi, D.; Begliomini, S.; Prandi, C.; Oppedisano, A.; Deagostino, A.; Gomez-Bengoa, E.; Fiser, B.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3251–3265.

**IR** (neat) : 1699, 1618, 1455, 1364, 1248, 1159, 1109, 1070, 1051 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 5.63 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.57-3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.16 (td,  $J$  = 6.8 Hz, 4.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.81-1.73 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.19 (s, 9H, H<sub>11</sub>)

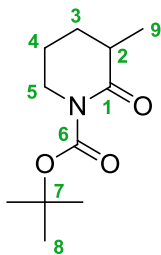
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 153.3 (C<sub>6</sub>), 124.1 (C<sub>2</sub>), 122.5 (C<sub>1</sub>), 101.9 (C<sub>10</sub>), 92.0 (C<sub>9</sub>), 81.5 (C<sub>7</sub>), 43.3 (C<sub>5</sub>), 28.4 (3C, C<sub>8</sub>), 23.8 (C<sub>3</sub>), 22.7 (C<sub>4</sub>), 0.02 (3C, C<sub>11</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 223 (10), 179 (9), 178 (15), 164 (12), 97 (5), 75 (5), 73 (18), 59 (7), 57 (75), 56 (100), 55 (50), 54 (8), 53 (17), 51 (12), 50 (14)

---

**tert-butyl 3-methyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (II.13)**

---

**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>**Mass :** 213.3 g/mol

To a solution of **II.9** (500 mg, 2.51 mmol, 1 equiv) in dry THF (12 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of LiHMDS (1 M in THF, 2.8 mL, 2.80 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Methyl iodide (234 µL, 3.76 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C before being warmed up to room temperature over 1 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:5 to 90:10) to give **II.13** (234 mg, 44%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.

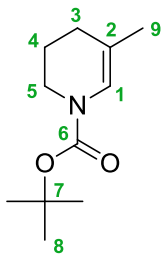
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 3.77 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.58 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.50 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.99 (hex<sub>app</sub>, J = 6.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.91-1.77 (m, 2H, H<sub>3-4</sub>), 1.52 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.50 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 174.9 (C<sub>1</sub>), 153.2 (C<sub>6</sub>), 82.8 (C<sub>7</sub>), 45.9 (C<sub>5</sub>), 38.8 (C<sub>2</sub>), 28.8 (C<sub>3</sub>), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>), 21.9 (C<sub>4</sub>), 16.7 (C<sub>9</sub>)

---

**tert-butyl 5-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.14)**

---

**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>**Mass :** 197.3 g/mol

To a solution of **II.13** (230 mg, 1.08 mmol, 1 equiv) in dry THF (6 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in hexane, 2.7 mL, 2.70 mmol, 1.5 equiv) and the resulting mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated sodium acetate solution, poured

into a mixture of EtOAc and brine and stirred for 1 h until a thick white gel appeared at the bottom. Then, it was filtered onto Celite, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude alcohol (232 mg, quant.) as a colorless oil.

To a solution of the crude alcohol (232 mg, 1.08 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) were added triethylamine (450  $\mu\text{L}$ , 3.24 mmol, 3 equiv) and DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.04 equiv). The resulting mixture was cooled down to  $-5^\circ\text{C}$  and mesyl chloride (125  $\mu\text{L}$ , 1.62 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The mixture was warmed up to  $0^\circ\text{C}$ , stirred for 30 min and then warmed up to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 95:5) to give **II.14** (95 mg, 45%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4180-4184.

**IR** (neat) : 1696, 1392, 1366, 1313, 1253, 1158, 1110  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 6.65 (brs, 0.4H,  $\text{H}_{1'}$ ), 6.50 (brs, 0.6H,  $\text{H}_1$ ), 3.53-3.42 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.98-1.90 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.85-1.76 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 1.68-1.65 (brs, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.51-1.46 (brs, 9H,  $\text{H}_8$ )

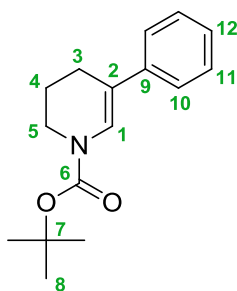
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 152.9 ( $\text{C}_{6'}$ ), 152.4 ( $\text{C}_6$ ), 120.4 ( $\text{C}_{1'}$ ), 120.1 ( $\text{C}_4'$ ), 114.6 ( $\text{C}_{2'}$ ), 114.1 ( $\text{C}_2$ ), 80.3 ( $\text{C}_7$ ), 80.1 ( $\text{C}_{7'}$ ), 42.0 ( $\text{C}_{5'}$ ), 41.0 ( $\text{C}_5$ ), 28.5 (3C,  $\text{C}_8$ ), 27.1 ( $\text{C}_3$ ), 26.9 ( $\text{C}_{3'}$ ), 22.0 ( $\text{C}_4'$ ), 21.9 ( $\text{C}_4$ ), 21.0 ( $\text{C}_9$ )

**MS** (EI)  $m/z$  : 141 (27), 126 (13), 124 (5), 97 (9), 96 (7), 94 (6), 82 (33), 68 (7), 57 (51), 56 (100), 55 (43), 54 (7), 53 (16), 51 (11), 50 (11)

---

***tert*-butyl 5-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.17)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

**Mass** : 259.3 g/mol

To a solution of 1-boc-3-piperidone (700 mg, 3.51 mmol, 1 equiv) in dry THF (38 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added dropwise a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 8.8 mL, 4.39 mmol, 1.25 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1h30 at  $-78^\circ\text{C}$ . A solution of  $\text{PhN}(\text{Tf})_2$  (1.3 g, 3.69 mmol, 1.05 equiv) in dry THF (4 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1h30 at  $-78^\circ\text{C}$  before being warmed



up to rt over 1 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of NaOH. The phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude triflate **II.16** (260 mg, 22%).

To a solution of the crude triflate **II.16** (250 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in dry THF (15 mL) were added PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (26 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv), phenylboronic acid (138 mg, 1.13 mmol, 1.5 equiv) and a 2M aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.5 mL, 15.0 mmol, 20 equiv). The resulting mixture was heated at 60 °C for 7 h. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 98:2) to give **II.17** (152 mg, 78%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1698, 1641, 1447, 1385, 1316, 1251, 1157, 1116 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.49-7.12 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>10-12</sub>), 3.66-3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.45 (brt, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.03-1.91 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.52 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

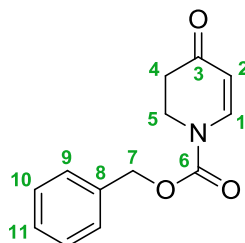
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 153.0 (C<sub>6</sub>), 152.5 (C<sub>6'</sub>), 140.6 (C<sub>9</sub>), 128.5 (2C, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 128.4 (2C, C<sub>11'</sub> or C<sub>12'</sub>), 126.1 (C<sub>1</sub> or C<sub>12</sub>), 126.0 (C<sub>1'</sub> or C<sub>10'-12'</sub>), 124.5 (2C, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 124.3 (2C, C<sub>11'</sub> or C<sub>12'</sub>), 123.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>12</sub>), 123.0 (C<sub>1'</sub> or C<sub>12'</sub>), 116.6 (C<sub>2'</sub>), 116.3 (C<sub>2</sub>), 81.1 (C<sub>7</sub>), 80.9 (C<sub>7'</sub>), 42.4 (C<sub>5'</sub>), 41.4 (C<sub>5</sub>), 28.4 (3C, C<sub>8</sub>), 24.3 (C<sub>3</sub>), 23.9 (C<sub>3'</sub>), 21.9 (C<sub>4'</sub>), 21.8 (C<sub>4</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 282.1465 found : 282.1468

---

**benzyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.19)**

---



**Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 231.2 g/mol

To a solution of 4-methoxypyridine (1.86 mL, 18.3 mmol, 1 equiv) in dry MeOH (30 mL) at -78 °C was added sodium borohydride (728 mg, 19.2 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of benzyl chloroformate (3.0 mL, 20.2 mmol, 1.1 equiv) in dry Et<sub>2</sub>O (1-2 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78°C. The reaction mixture was quenched with water at -60 °C and warmed up to room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give **II.19** (4.2 g, 100%) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240-6241.

**IR** (neat) : 1721, 1665, 1600, 1422, 1389, 1297, 1251, 1206, 1180, 1104 cm<sup>-1</sup>

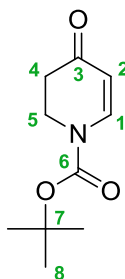
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.85 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>1</sub>), 7.39 (m, 5H, H<sub>9-11</sub>), 5.34 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>2</sub>), 5.26 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 4.04 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.55 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 193.3 (C<sub>3</sub>), 152.6 (C<sub>6</sub>), 143.3 (C<sub>8</sub>), 134.9 (C<sub>1</sub>), 128.9 (C<sub>11</sub>), 128.8 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 128.5 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 107.8 (C<sub>2</sub>), 69.1 (C<sub>7</sub>), 42.6 (C<sub>5</sub>), 35.7 (C<sub>4</sub>)

---

***tert*-butyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.20)**

---



**Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 197.2 g/mol

**II.20** was prepared from **II.19** (1.5 g, 6.6 mmol, 1 equiv) following **GP-1** and **GP-2**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2) gave **II.20** (1.1 g, 83%) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Sebesta, R.; Pizzuti, M. G.; Boersma, A. J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2005**, 1711–1713.

**Mp** : 54-55°C

**IR** (neat) : 1719, 1663, 1591, 1421, 1369, 1329, 1302, 1217, 1146, 1108 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.79 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 5.27 (brd,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.52 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

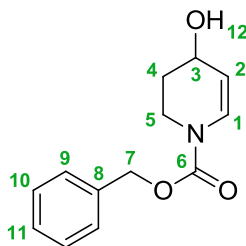
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 193.7 (C<sub>3</sub>), 151.4 (C<sub>6</sub>), 144.1 (C<sub>1</sub>), 106.7 (C<sub>2</sub>), 83.5 (C<sub>7</sub>), 42.2 (C<sub>5</sub>), 35.7 (C<sub>4</sub>), 28.4 (3C, C<sub>8</sub>'), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 142 (4), 141 (3), 124 (5), 97 (16), 96 (10), 69 (9), 68 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (73), 55 (30), 54 (5), 53 (10), 51 (7), 50 (8)

---

***benzyl* 4-hydroxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.21)**

---



**Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 233.3 g/mol

**II.21** was prepared from **II.19** (190 mg, 0.86 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 7:3 to 5:5, deactivated silica) gave **II.21** (85 mg, 44%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1717, 1672, 1403, 1369, 1277, 1254, 1207, 1142, 1098, 1065  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.41-7.29 (m, 5H,  $\text{H}_{9-11}$ ), 7.03 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.4H,  $\text{H}_{1'}$ ), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.6H,  $\text{H}_1$ ), 5.19 (s, 2H,  $\text{H}_7$ ), 5.11 (m, 0.4H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.00 (m, 0.6H,  $\text{H}_2$ ), 4.21 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.93 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.43 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 1.96-1.77 (m, 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{12}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 153.5 ( $\text{C}_{6'}$ ), 153.0 ( $\text{C}_6$ ), 135.9 ( $\text{C}_8$ ), 128.6 (2C,  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.2 (2C,  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{1'}$ ), 127.3 ( $\text{C}_1$ ), 108.0 ( $\text{C}_{2'}$ ), 107.6 ( $\text{C}_2$ ), 67.9 ( $\text{C}_7$ ), 60.8 ( $\text{C}_3$ ), 60.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 37.9 ( $\text{C}_{5'}$ ), 37.8 ( $\text{C}_5$ ), 30.4 ( $\text{C}_4$ ), 30.3 ( $\text{C}_{4'}$ )

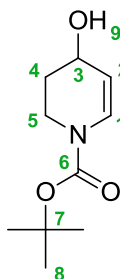
**MS** (EI)  $m/z$  : 195 (8), 178 (6), 176 (2), 158 (3), 151 (8), 150 (3), 132 (2), 126 (2), 82 (14), 80 (2), 59 (2), 58 (5), 57 (100), 56 (3), 55 (2)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 256.0944 found : 256.0946

---

***tert*-butyl 4-hydroxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**II.22**)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

**Mass** : 199.3 g/mol

**II.22** was prepared from **II.20** (1.0 g, 5.07 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 8:2 to 7:3, deactivated silica) gave **II.22** (1.0 g, 100%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 3435, 1698, 1645, 1412, 1366, 1304, 1240, 1159, 1120, 1056  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 6.72 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.96 (brs, 0.5H,  $\text{H}_2$ ), 4.86 (brs, 0.5H,  $\text{H}_2$ ), 4.75 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J$  = 4.4 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.01 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.62 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.31 (brs, 1H,  $\text{H}_9$ ), 1.75-1.60 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{H}_8$ )

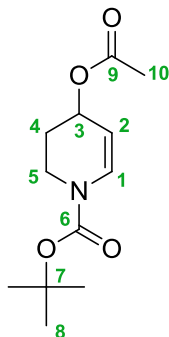
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 151.9 ( $\text{C}_{6'}$ ), 151.3 ( $\text{C}_6$ ), 125.9 ( $\text{C}_1$ ), 125.6 ( $\text{C}_{1'}$ ), 109.5 ( $\text{C}_{2'}$ ), 108.9 ( $\text{C}_2$ ), 80.3 ( $\text{C}_7$ ), 59.4 ( $\text{C}_3$ ), 38.3 ( $\text{C}_{5'}$ ), 37.3 ( $\text{C}_5$ ), 30.6 ( $\text{C}_4$ ), 27.9 (3C,  $\text{C}_8$ )

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 222.1101 found : 222.1101

---

***tert*-butyl 4-acetoxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.23)**

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

**Mass :** 241.3 g/mol

To a solution of **II.22** (151 mg, 0.76 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) were added successively DMAP (4.6 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv), triethylamine (317  $\mu$ L, 2.28 mmol, 3 equiv) and acetic anhydride (214  $\mu$ L, 2.28 mmol, 3 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2, deactivated silica) gave **II.23** (132 mg, 72%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1733, 1706, 1643, 1357, 1305, 1233, 1163, 1118, 1045, 1000 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.36 (brs, 0.4H, H<sub>1'</sub>), 6.97 (m, 0.6H, H<sub>1</sub>), 5.12 (brs, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>5</sub>), 5.00 (brs, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>5</sub>), 3.94 (brs, 0.6H, H<sub>5'</sub>), 3.56 (brs, 0.4H, H<sub>5'</sub>), 3.19 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.57 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.44 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 1.35 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 169.6 (C<sub>9</sub>), 151.8 (C<sub>6</sub>), 129.8 (C<sub>1</sub>), 102.9 (C<sub>2'</sub>), 102.5 (C<sub>2</sub>), 80.9 (C<sub>7</sub>), 64.0 (C<sub>3</sub>), 38.5 (C<sub>5'</sub>), 37.6 (C<sub>5</sub>), 28.1 (C<sub>8</sub>), 27.5 (C<sub>4</sub>), 20.9 (C<sub>10</sub>)

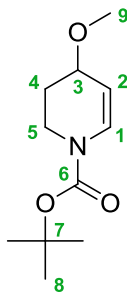
**MS** (EI) *m/z* : 181 (6), 126 (1), 125 (40), 124 (27), 108 (14), 81 (11), 80 (84), 79 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (6), 52 (7), 51 (3)

**HRMS** : The sample sent in MeOH gave the mass of **II.24**

---

***tert*-butyl 4-methoxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.24)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 213.3 g/mol

To a solution of **II.22** (205 mg, 1.03 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) at -40 °C was added a solution of potassium *tert*-butoxide (1M in THF, 1.2 mL, 1.24 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 20 min at -40 °C. Methyl iodide (384  $\mu$ L, 6.17 mmol, 6 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was warmed up to room temperature over 1 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1) to give **II.24** (170 mg, 77%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1722, 1666, 1370, 1275, 1254, 1146, 1098, 1045 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 6.83 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.03 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.74-3.63 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.23 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3.19 (brs, 1H, H<sub>3</sub>), 1.84 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.68 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

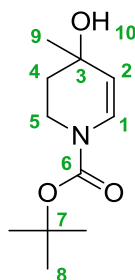
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 151.8 (C<sub>6'</sub>), 151.1 (C<sub>6</sub>), 127.4 (C<sub>1</sub>), 127.1 (C<sub>1'</sub>), 105.2 (C<sub>2'</sub>), 104.7 (C<sub>2</sub>), 80.5 (C<sub>7</sub>), 68.7 (C<sub>3</sub>), 54.7 (C<sub>9</sub>), 38.3 (C<sub>5'</sub>), 37.3 (C<sub>5</sub>), 27.8 (3C, C<sub>8</sub>), 26.6 (C<sub>4</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 236.1257 found : 236.1256

---

***tert*-butyl 4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**II.25**)**

---



**Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 213.3 g/mol

To a solution of **II.20** (200 mg, 1.01 mmol, 1 equiv) in dry THF (10 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6M in Et<sub>2</sub>O, 634  $\mu$ L, 1.01 mmol, 1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C before being warmed up to room temperature. The reaction mixture was quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2, deactivated silica) to give **II.25** (120 mg, 55%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 3437, 1700, 1642, 1455, 1414, 1366, 1302, 1236, 1155, 1115 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 6.68 (brs, 0.4H, H<sub>1</sub>), 6.60 (brs, 0.6H, H<sub>1'</sub>), 4.84 (brs, 0.4H, H<sub>2</sub>), 4.75 (m, 0.6H, H<sub>2'</sub>), 4.59 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 3.65 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.33 (m, 1H, H<sub>5bis</sub>), 1.70 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.56 (m, 1H, H<sub>4bis</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.18 (s, 3H, H<sub>9</sub>)

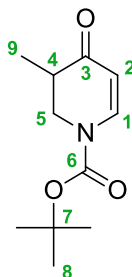
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60:40 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 151.9 (C<sub>6'</sub>), 151.3 (C<sub>6</sub>), 124.4 (C<sub>1</sub>), 124.1 (C<sub>1'</sub>), 113.8 (C<sub>2'</sub>), 113.2 (C<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>7</sub>), 63.3 (C<sub>3</sub>), 38.1 (C<sub>5</sub>), 36.4 (C<sub>4</sub>), 29.4 (C<sub>9</sub>), 27.8 (3C, C<sub>8</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 195 (5), 139 (35), 138 (8), 122 (7), 95 (36), 94 (48), 93 (14), 80 (8), 67 (8), 66(8), 65 (7), 57 (100), 56 (16), 55 (7), 53 (6)

---

***tert*-butyl 3-methyl-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.28)**

---



**Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 211.2 g/mol

To a solution of **II.20** (200 mg, 1.01 mmol, 1 equiv) in dry THF (10 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of LiHMDS (1 M in THF, 1.1 mL, 1.12 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1h30. Methyl iodide (189  $\mu$ L, 3.04 mmol, 3 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1h30 and then warmed up to room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel on silica gel (PE/EtOAc 95:5 to 9:1) to give **II.26** (207 mg, 48%) as a glassy white oil.

**IR** (neat) : 1720, 1670, 1599, 1460, 1416, 1369, 1330, 1305, 1229, 1198, 1150, 1059 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.73 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 5.26 (brd,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.13 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.44 (dd,  $J$  = 13.2 Hz, 11.7 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.54 (dq<sub>d</sub><sub>app</sub>,  $J$  = 11.6 Hz, 7.0 Hz, 5.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.54 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.15 (s, 1.5H, H<sub>9</sub>), 1.14 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H, H<sub>9</sub>)

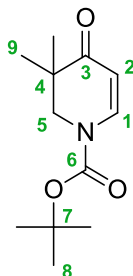
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 196.8 (C<sub>3</sub>), 151.6 (C<sub>6</sub>), 151.5 (C<sub>6'</sub>), 143.4 (C<sub>1</sub>), 106.0 (C<sub>2</sub>), 83.5 (C<sub>7</sub>), 48.3 (C<sub>5</sub>), 39.0 (C<sub>4</sub>), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>), 12.9 (C<sub>9</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 234.1101 found : 234.1101

---

***tert*-butyl 3,3-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.28')**

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 225.3 g/mol

**II.16'** was isolated as a glassy yellow oil as a by product (< 10%) during the synthesis of **II.16**.

**IR** (neat) : 1721, 1668, 1601, 1415, 1369, 1337, 1299, 1217, 1149, 1097 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.73 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>1</sub>), 5.20 (brd,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 1.53 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.09 (s, 6H, H<sub>9</sub>)

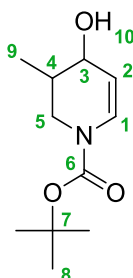
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 199.6 (C<sub>3</sub>), 151.8 (C<sub>6</sub>), 142.5 (C<sub>1</sub>), 105.0 (C<sub>2</sub>), 83.4 (C<sub>7</sub>), 53.7 (C<sub>5</sub>), 40.2 (C<sub>4</sub>), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>), 22.3 (2C, C<sub>9</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$  : 169 (4), 125 (6), 110 (3), 96 (10), 82 (3), 70 (7), 69 (2), 58 (5), 57 (100), 56 (36), 55 (17), 54 (3), 53 (6), 51 (4), 50 (4)

---

***tert*-butyl 4-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.27)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 213.3 g/mol

**II.27** was prepared from **II.26** (150 mg, 0.71 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2, deactivated silica) gave **II.27** (152 mg, 100%) as a colorless oil (estimated d.r. = 60:40).

**IR** (neat) : 3392, 1699, 1643, 1457, 1365, 1276, 1235, 1164, 1122, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of diastereoisomers) :  $\delta$  : 6.70 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.81 (d<sub>app</sub>,  $J$  = 5.8 Hz, 0.4H, H<sub>3b</sub>), 4.51 (d<sub>app</sub>,  $J$  = 5.8 Hz, 0.6H, H<sub>3a</sub>), 3.79 (m, 0.6H, H<sub>5b</sub>), 3.53 (m, 1.4H, H<sub>5a-5'</sub>), 3.18

(m, 0.4H, H<sub>4b</sub>), 2.92 (m, 0.6H, H<sub>4a</sub>), 1.69 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.8H, H<sub>9a</sub>), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.2H, H<sub>9b</sub>)

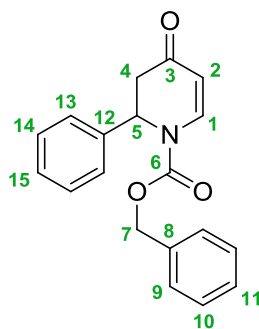
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of diastereoisomers) : δ : 152.0 (C<sub>6</sub>), 151.2 (C<sub>6'</sub>), 125.7 (C<sub>1a</sub>), 125.4 (C<sub>1b</sub>), 125.2 (C<sub>1a'</sub>), 124.8 (C<sub>1b'</sub>), 109.1 (C<sub>2a'</sub>), 108.7 (C<sub>2a</sub>), 108.5 (C<sub>2b'</sub>), 108.2 (C<sub>2b</sub>), 80.3 (C<sub>7</sub>), 66.5 (C<sub>3'</sub>), 62.2 (C<sub>3</sub>), 44.9 (C<sub>5a'</sub>), 43.8 (C<sub>5b'</sub>), 43.6 (C<sub>5a</sub>), 42.6 (C<sub>5b</sub>), 34.2 (C<sub>4</sub>), 32.6 (C<sub>4'</sub>), 27.8 (3C, C<sub>8</sub>), 15.2 (C<sub>9</sub>), 13.6 (C<sub>9'</sub>)

HRMS : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 236.1257 found : 236.1254

---

**benzyl 4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.29)**

---



**Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 307.3 g/mol

To a solution of 4-methoxypyridine (508 μL, 5.0 mmol, 1 equiv) in dry THF (24 mL) at -25 °C was added slowly a solution of phenylmagnesium bromide solution (0.9M in THF, 5.6 mL, 5.0 mmol, 1 equiv). Benzyl chloroformate (711 μL, 5.0 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 20 min at -25 °C. Then, an aqueous solution of HCl (1 M, 12 mL) was added and the resulting mixture was stirred for another 20 min at -25 °C. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give **II.29** (900 mg, quant.) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Al-awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7732-7739.

**Mp** : 114-115 °C

**IR** (neat) : 1724, 1668, 1605, 1497, 1419, 1384, 1298, 1259, 1204, 1101 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 7.97 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.42-7.10 (m, 10H, H<sub>9-11</sub>, H<sub>13-15</sub>), 5.72 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.38 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.28-5.16 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3.13 (dd, *J* = 16.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.78 (d<sub>app</sub>, *J* = 16.6 Hz, 1H, H<sub>4bis</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 191.9 (C<sub>3</sub>), 152.8 (C<sub>6</sub>), 142.4 (C<sub>1</sub>), 138.4 (C<sub>8</sub> or C<sub>12</sub>), 134.8 (C<sub>8</sub> or C<sub>12</sub>), 128.9 (2C, C<sub>arom</sub>), 128.7 (2C, C<sub>arom</sub>), 128.3 (2C, C<sub>arom</sub>), 128.1 (2C, C<sub>arom</sub>), 125.9 (2C, C<sub>arom</sub>), 108.1 (C<sub>2</sub>), 69.2 (C<sub>7</sub>), 56.0 (C<sub>5</sub>), 41.8 (C<sub>4</sub>)

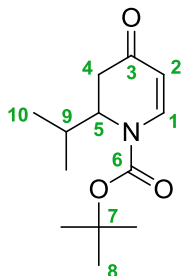
**MS** (EI) *m/z* : 235 (2), 172 (3), 105 (1), 104 (5), 103 (2), 96 (3), 92 (8), 91 (100), 89 (2), 79 (1), 78 (3), 77 (5), 65 (9), 63 (2), 51 (3)



---

**tert-butyl 2-isopropyl-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.30)**

---

**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>**Mass :** 239.3 g/mol

To a solution of 4-methoxypyridine (400  $\mu$ L, 3.94 mmol, 1 equiv) in dry THF (19 mL) at around -25  $^{\circ}$ C was added slowly a solution of isopropylmagnesium chloride (2 M in THF, 560  $\mu$ L, 3.94 mmol, 1 equiv). Benzyl chloroformate (2.0 mL, 3.94 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 20 min at -25  $^{\circ}$ C. Then, a solution of aqueous HCl (1 M, 10 mL) was added and the resulting mixture was stirred for another 20 min at -25  $^{\circ}$ C. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude dihydropyridinone **II.28** (900 mg, 84%) as a white solid.

The crude dihydropyridine **II.28** was then converted to **II.30** following **GP-1** and **GP-2**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:5 to 9:1) gave **II.30** (1.1 g, 56% over the 3 steps) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679-3681.

**IR** (neat) : 1719, 1668, 1599, 1369, 1331, 1275, 1227, 1153, 1090 cm<sup>-1</sup>

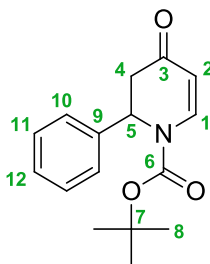
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.78 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>1</sub>), 5.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.26 (brs, 1H, H<sub>5</sub>), 2.75 (dd,  $J$  = 16.7, 6.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.57 (brd<sub>app</sub>,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>4bis</sub>), 2.10 (doct<sub>app</sub>, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, 6.9 Hz, H<sub>9</sub>), 1.53 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.89 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 193.8 (C<sub>3</sub>), 151.8 (C<sub>6</sub>), 142.6 (C<sub>1</sub>), 106.8 (C<sub>2</sub>), 83.3 (C<sub>7</sub>), 58.4 (C<sub>5</sub>), 38.3 (C<sub>4</sub>), 29.0 (3C, C<sub>8'</sub>), 28.1 (3C, C<sub>8</sub>), 23.9 (C<sub>9</sub>), 19.7 (2C, C<sub>10'</sub>), 19.0 (2C, C<sub>10</sub>)

---

**tert-butyl 4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.31)**

---



**Formula :** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 273.3 g/mol

**II.31** was prepared from **II.29** (700 mg, 2.28 mmol, 1 equiv) following **GP-1** and **GP-2**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2) gave **II.31** (622 mg, 100%) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Guo, F.; Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8451–8464.

**Mp :** 83–84 °C

**IR** (neat) : 1722, 1668, 1605, 1497, 1418, 1370, 1320, 1257, 1215, 1149 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.38–7.28 (m, 3H, H<sub>10-11</sub>, H<sub>12</sub>), 7.28–7.21 (m, 2H, H<sub>10-11</sub>), 5.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.20 (dd, *J* = 16.5 Hz, 7.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.83 (brd, *J* = 16.5 Hz, 1H, H<sub>4bis</sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

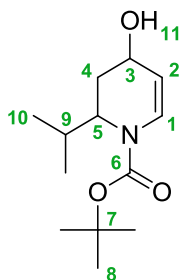
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 192.2 (C<sub>3</sub>), 151.5 (C<sub>6</sub>), 143.1 (C<sub>1</sub>), 138.9 (C<sub>9</sub>), 128.9 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 127.9 (C<sub>12</sub>), 125.8 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 107.1 (C<sub>2</sub>), 83.8 (C<sub>7</sub>), 55.8 (C<sub>5</sub>), 41.9 (C<sub>4</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 207 (1), 173 (15), 142 (7), 104 (22), 96 (19), 79 (2), 78 (7), 77 (13), 73 (2), 58 (7), 57 (100), 56 (30), 55 (16), 51 (11)

---

***tert*-butyl 4-hydroxy-2-isopropyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**II.32**)**

---



**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 241.3 g/mol

**II.32** was prepared from **II.30** (110 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA = 9:1 to 8:2, deactivated silica) gave **II.32** (111 mg, 100%) as a colorless oil and as a mixture of diastereoisomers (estimated *cis/trans* ratio = 90:10).

**IR** (neat) : 3437, 1701, 1649, 1458, 1366, 1349, 1273, 1253, 1168, 1105, 1048 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ : 6.70 (m, 0.1H, H<sub>trans-1</sub>), 6.62 (brs, 0.9H, H<sub>cis-1</sub>), 5.01 (m, 0.1H, H<sub>trans-2</sub>), 4.79 (m, 0.9H, H<sub>cis-2</sub>), 4.72 (d<sub>app</sub>, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.17 (m, 0.9H, H<sub>cis-5</sub>), 3.96 (m, 0.1H, H<sub>trans-5</sub>), 3.78 (brs, 1H, H<sub>9</sub>), 2.14 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.80 (m, 1H, H<sub>4bis</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.91 (m, 3.2H, H<sub>10</sub>), 0.80 (m, 2.8H, H<sub>10bis</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ : 151.9 (C<sub>6</sub>), 123.7 (C<sub>1</sub>), 111.2 (C<sub>2</sub>), 80.0 (C<sub>7</sub>), 59.8 (C<sub>cis-3</sub>), 58.8 (C<sub>trans-3</sub>), 56.6 (C<sub>5</sub>), 32.3 (C<sub>4</sub>), 28.3 (3C, C<sub>trans-8</sub>), 27.8 (3C, C<sub>cis-8</sub>), 20.3 (C<sub>trans-9</sub>), 20.0 (C<sub>cis-9</sub>), 19.2 (2C, C<sub>10</sub>)

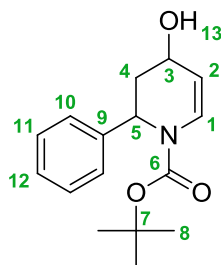
**MS** (EI) *m/z* : 180 (7), 124 (23), 106 (3), 81 (6), 80 (100), 79 (13), 78 (3), 58 (5), 57 (100), 56 (7), 55 (3), 53 (5), 52 (8), 51 (4), 50 (2)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 264.1570 found : 264.1573

---

***tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.33)**

---



**Formula :** C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 275.3 g/mol

**II.33** was prepared from **II.31** (150 mg, 0.55 mmol, 1 equiv) following **GP-3**. Purification by flash chromatography on silica gel on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.33** (134 mg, 89%, *cis/trans* = 80:20) as a colorless oil.

**Mp :** 78-79 °C

**IR** (neat) : 3401, 1703, 1648, 1452, 1341, 1239, 1164, 1121, 1088, 1052 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.37-7.29 (m, 1.8H, H<sub>10-12</sub>), 7.27-7.20 (m, 1.2H, H<sub>10-12</sub>), 7.18-7.09 (m, 2H, H<sub>10-12</sub>), 6.99 (brd, *J* = 8.5 Hz, 0.2H, H<sub>trans-1</sub>), 6.89 (brd, *J* = 8.5 Hz, 0.8H, H<sub>cis-1</sub>), 5.20 (brs<sub>app</sub>, 0.8H, H<sub>cis-2</sub> or H<sub>cis-3</sub>), 5.12 (brs<sub>app</sub>, 0.2H, H<sub>trans-2</sub> or H<sub>trans-3</sub>), 5.04 (brdd, *J* = 8.5 Hz, 4.3 Hz, 0.2H, H<sub>trans-2</sub> or H<sub>trans-3</sub>), 4.86 (brs, 0.8H, H<sub>cis-2</sub> or H<sub>cis-3</sub>), 4.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.16 (brs, 0.1H, H<sub>cis-13'</sub>), 4.06 (brs, 0.2H, H<sub>trans-13</sub>), 3.69 (brs, 0.7H, H<sub>cis-13</sub>), 2.19 (m, 1.1H, H<sub>4</sub>), 1.84 (ddd, *J* = 12.9 Hz, 10.6 Hz, 5.1 Hz, 0.9H, H<sub>4bis</sub>), 1.26 (brs, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 151.9 (C<sub>trans-6</sub>), 151.6 (C<sub>cis-6</sub>), 133.8 (C<sub>9</sub>), 128.4 (2C, C<sub>cis-10</sub> or C<sub>cis-11</sub>), 127.7 (2C, C<sub>trans-10</sub> or C<sub>trans-11</sub>), 126.7 (C<sub>cis-12</sub>), 125.9 (C<sub>trans-12</sub>), 125.7 (C<sub>cis-1</sub>), 125.4 (C<sub>trans-1</sub>), 124.8 (2C, C<sub>cis-10</sub> or C<sub>cis-11</sub>), 124.3 (2C, C<sub>trans-10</sub> or C<sub>trans-11</sub>), 111.4 (C<sub>2</sub>), 80.4 (C<sub>7</sub>), 59.3 (C<sub>3</sub>), 36.7 (C<sub>4</sub>), 27.7 (3C, C<sub>8</sub>) (C<sub>5</sub> is not visible out of the baseline)

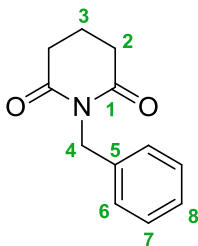
**MS** (EI) *m/z* : 201 (15), 156 (22), 155 (19), 154 (17), 128 (8), 124 (23), 80 (88), 78 (16), 77 (11), 57 (100), 56 (18), 55 (8), 52 (6), 51 (16), 50 (6)

**HRMS** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 298.1414 found : 298.1414

---

### 1-benzylpiperidine-2,6-dione (II.35)

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 203.2 g/mol

To a solution of glutaric anhydride (2.0 g, 17.5 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) was added slowly benzylamine (2.0 mL, 18.4 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc and an aqueous solution of HCl (1 M) was added. After 5 min of stirring, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Ac<sub>2</sub>O (5 mL) and triethylamine (3.7 mL, 26.3 mmol, 1.5 equiv) were added to the crude product and the resulting mixture was heated at 80 °C for 1 h. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc. The organic phase was washed with an aqueous solution of HCl (1 M), with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to give **II.35** (1.5 g, 43%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Suárez, del Villar, I.; Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5850–5862.

**IR** (neat) : 1724, 1670, 1424, 1379, 1355, 1229, 1167, 1134, 1086, 1066, 1015 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 7.39-7.33 (m, 1.8H, H<sub>6-8</sub>), 7.32-7.20 (m, 3.2H, H<sub>6-8</sub>), 4.95 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 2.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H<sub>2</sub>), 1.94 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

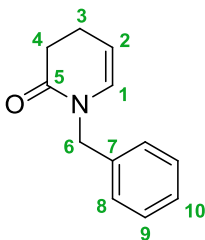
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 172.5 (2C, C<sub>1</sub>), 137.3 (C<sub>5</sub>), 128.9 (2C, C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 128.4 (2C, C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 127.5 (C<sub>8</sub>), 42.7 (C<sub>4</sub>), 33.0 (2C, C<sub>2</sub>), 17.1 (C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 203 (100), 175 (27), 174 (25), 147 (21), 146 (72), 118 (43), 106 (25), 104 (85), 92 (38), 91 (62), 84 (70), 77 (27), 65 (33), 55 (25), 51 (22)

---

### 1-benzylpiperidine-2,6-dione (II.36)

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 187.2 g/mol

To a solution of **II.35** (200 mg, 0.98 mmol, 1 equiv) in dry toluene (2 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of LiBHEt<sub>3</sub> (1M in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol, 1.05 equiv) and the resulting mixture was stirred for 30 min at -78 °C. DIPEA (0.93 mL, 5.61 mmol, 5.7 equiv), DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol, 0.02 equiv) and TFAA (0.16 mL, 1.18 mmol, 1.2 equiv) were added successively and the resulting mixture was warmed up to rt and stirred for 5 h. The reaction mixture was quenched with water and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2) gave **II.36** (105 mg, 57%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature : Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4011–4013.

**IR** (neat) : 1716, 1671, 1403, 1369, 1277, 1254, 1141, 1097 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 7.36-7.21 (m, 5H, H<sub>8-10</sub>), 6.01 (dt, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.14 (dt, *J* = 7.7 Hz, 4.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.34 (tdd, *J* = 8.0 Hz, 4.4 Hz, 1.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

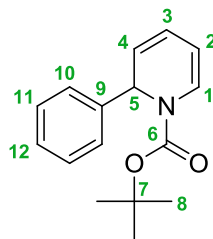
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 169.5 (C<sub>5</sub>), 137.3 (C<sub>7</sub>), 129.5 (C<sub>1</sub>), 128.7 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 127.7 (2C, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 127.5 (C<sub>11</sub>), 106.6 (C<sub>2</sub>), 48.9 (C<sub>6</sub>), 31.5 (C<sub>4</sub>), 20.5 (C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z* : 187 (28), 92 (10), 91 (100), 68 (7), 65 (16), 51 (2)

---

***tert*-butyl 2-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate (**II.37**)**

---



**Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass** : 257.3 g/mol

**II.37** was prepared from **II.33** (57 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) following **GP-5** (*t*<sub>1</sub> = 20 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.37** (45 mg, 85%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1708, 1454, 1368, 1334, 1253, 1164, 1113, 1030, 1012 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.32 (brs<sub>app</sub>, 5H, H<sub>10-12</sub>), 6.86 (brs<sub>app</sub>, 0.5H, H<sub>1</sub>), 6.78 (brs<sub>app</sub>, 0.5H, H<sub>1'</sub>), 5.96 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>4-5</sub>), 5.68 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>4'-5'</sub>), 5.27 (brt<sub>app</sub>, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.43 (brs, 4.5H, H<sub>8</sub>), 1.30 (brs, 4.5H, H<sub>8'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) : δ : 152.4 (C<sub>6</sub>), 151.7 (C<sub>6'</sub>), 142.9 (C<sub>9</sub>), 141.8 (C<sub>9'</sub>), 128.4 (3C, C<sub>10-12</sub>), 127.4 (C<sub>10-12</sub>), 125.8 (2C, C<sub>1</sub>, C<sub>10-12</sub>), 122.9 (C<sub>4</sub>), 122.3 (C<sub>4'</sub>), 120.6 (C<sub>3</sub>), 120.0 (C<sub>3'</sub>), 104.5 (C<sub>2</sub>), 103.9 (C<sub>2'</sub>), 81.0 (C<sub>7</sub>), 56.3 (C<sub>5</sub>), 54.0 (C<sub>5'</sub>), 27.7 (3C, C<sub>8</sub>), 27.6 (3C, C<sub>8'</sub>)

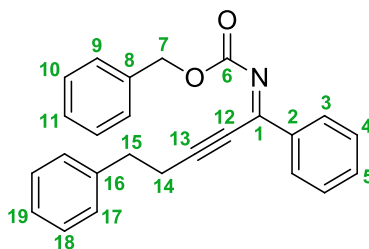
**MS** (EI)  $m/z$  : 201 (11), 156 (23), 155 (52), 154 (43), 124 (17), 80 (79), 78 (20), 77 (19), 57 (100), 56 (63), 55 (27), 52 (13), 51 (36), 50 (20)

**HRMS** : Calculated for  $C_{16}H_{19}NO_3Na$   $[M+Na]^+$  : 280.1308 found : 280.1312

---

**(Z)-benzyl (1,5-diphenylpent-2-yn-1-ylidene)carbamate (II.40)**

---



**Formula** :  $C_{25}H_{21}NO_2$

**Mass** : 367.4 g/mol

To a solution of trimethylaluminium (2 M in hexane, 3.3 mL, 6.6 mmol, 2.2 equiv) in a microwave vial was added slowly trimethylamine (92  $\mu$ L, 0.66 mmol, 0.22 equiv) and 4-phenyl-1-butyne (970  $\mu$ L, 6.9 mmol, 2.3 equiv). The tube was sealed, heated at 60 °C for 4 h and then cooled down to room temperature. A solution of benzonitrile (306  $\mu$ L, 3.0 mmol, 1 equiv) in dry toluene (1 mL) was added, the tube sealed, heated again at 60 °C for 16 h and then cooled down to room temperature. This solution was added dropwise at -78 °C to a solution of benzyl chloroformate (2.1 mL, 15.0 mmol, 5 equiv) in dry THF (5 mL). The resulting mixture was warmed up to room temperature over 1 h and stirred for 1 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, cooled down to 0 °C with an ice bath and quenched slowly with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 95:5, deactivated silica) to give **II.40** (600 mg, 54%) as yellow oil.

**IR** (neat) : 1722, 1596, 1573, 1496, 1450, 1318, 1293, 1212, 1119  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.99-7.93 (m, 1.8H,  $H_{arom}$ ), 7.57-7.46 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.43-7.32 (m, 7H,  $H_{arom}$ ), 7.32-7.26 (m, 3.2H,  $H_{arom}$ ), 5.33 (s, 1.9H,  $H_7$ ), 5.26 (s, 0.1H,  $H_7$ ), 2.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 0.1H,  $H_{15'}$ ), 2.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1.9H,  $H_{15}$ ), 2.68 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $H_{14}$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 163.1 ( $C_1$  or  $C_6$ ), 153.5 ( $C_1$  or  $C_6$ ), 139.7 ( $C_{q-arom}$ ), 135.8 ( $C_{q-arom}$ ), 135.0 ( $C_{q-arom}$ ), 132.6 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.8 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.7 (3C,  $C_{arom}$ ), 128.6 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.5 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.44 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.38 (2C,  $C_{arom}$ ), 102.2 ( $C_{13}$ ), 74.8 ( $C_{12}$ ), 68.4 ( $C_7$ ), 34.0 ( $C_{15}$ ), 21.4 ( $C_{14}$ )

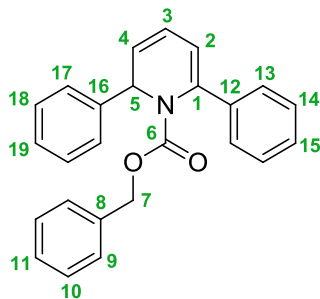
**MS** (EI)  $m/z$  : 331 (4), 175 (5), 174 (36), 173 (6), 157 (4), 106 (5), 92 (8), 91 (100), 78 (5), 77 (10), 69 (8), 65 (16), 55 (9), 51 (8)

**HRMS** : Calculated for  $C_{25}H_{21}NO_2Na$   $[M+Na]^+$  : 390.1465 found : 390.1468

---

**benzyl 2,6-diphenylpyridine-1(2H)-carboxylate (II.41)**

---

**Formula :** C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>**Mass :** 367.4 g/mol

To a solution of **II.40** (400 mg, 1.09 mmol, 1 equiv) in dry toluene (2 mL) in a vial was added dppp (135 mg, 0.33 mmol, 0.3 equiv). The resulting solution was degazed for 5 min and then heated at 110 °C in a sand bath for 24 h. The crude product was directly purified twice by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:5) to give **II.41** (126 mg, 32%) as a yellow oil.

**IR** (neat) : 1697, 1567, 1491, 1448, 1390, 1325, 1267, 1113, 1033, 1006 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.56 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.30 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.30-7.11 (m, 7.6H, H<sub>arom</sub>), 6.87-6.56 (m, 1.4H, H<sub>arom</sub>), 6.44 (ddd,  $J$  = 9.3 Hz, 5.3 Hz, 0.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.27 (brd,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.09 (dd,  $J$  = 9.3 Hz, 6.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.01 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.23-4.81 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

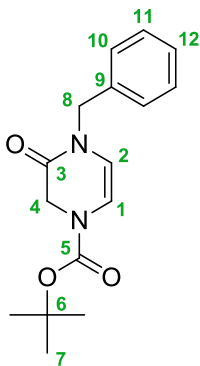
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 155.7 (C<sub>6</sub>), 139.1 (C<sub>1</sub>), 138.9 (C<sub>q arom</sub>), 137.0 (C<sub>q arom</sub>), 135.4 (C<sub>q arom</sub>), 128.6 (2C, C<sub>arom</sub>), 128.3 (2C, C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (2C, C<sub>arom</sub>), 127.8 (2C, C<sub>arom</sub>), 127.7 (2C, C<sub>arom</sub>), 127.6 (2C, C<sub>arom</sub>), 125.3 (2C, C<sub>arom</sub>), 124.8 (C<sub>4</sub>), 124.0 (C<sub>3</sub>), 113.9 (C<sub>2</sub>), 68.1 (C<sub>7</sub>), 55.1 (C<sub>5</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 390.1465 found : 390.1467

---

***tert*-butyl 4-benzyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-carboxylate (II.50)**

---

**Formula :** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**Mass :** 288.3 g/mol

To a solution of palladium on carbon (160 mg, 1.5 mmol, 0.1 equiv, 10 wt. % loading) in a 15:1 mixture of MeOH/CHCl<sub>3</sub> (20 mL) were added benzaldehyde (1.5 mL, 15.0 mmol, 1.2 equiv) and aminoacetaldehyde dimethyl acetal (1.4 mL, 12.5 mmol, 1 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then filtered onto Celite and concentrated to give the hydrochloric salt of the crude amine as a solid (2.24 g, 64%).

To a solution of Boc-Gly-OH (1.6 g, 9.1 mmol, 1 equiv) in dry THF (42 mL) at -40 °C was added dropwise *N*-methylmorpholine (2.0 mL, 18.1 mmol, 2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 10 min at -40 °C. Isobutyl chloroformate (1.2 mL, 9.1 mmol, 1 equiv) was added and the mixture was stirred for 1 h at -40 °C. The hydrochloric salt of the crude amine (2.1 g, 9.1 mmol, 1 equiv) was then added and the resulting mixture was warmed up to room temperature overnight. The reaction mixture was washed with a solution of aqueous HCl (1 M) twice, with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and with brine and then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 7:3, deactivated silica) gave **II.49** (2.9 g, 92%).

To a solution of **II.49** (2.94 g, 8.34 mmol, 1 equiv) in toluene (0.15-0.2M) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (159 mg, 0.83 mmol, 0.1 equiv) and the resulting mixture was heated at 70 °C for 5-6 h and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude product. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 9:1 to 8:2) gave unpure **II.50** (820 mg, 35%). Recrystallization in hexane gave **II.50** (617 mg, 26%) as a white solid.

**Mp** : 139-140 °C

**IR** (neat) : 1698, 1671, 1446, 1424, 1393, 1365, 1290, 1234, 1167, 1127 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50:50 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.38-7.22 (m, 5H, H<sub>10-12</sub>), 6.40 (brd, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, H<sub>1</sub>), 6.24 (brd, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, H<sub>1'</sub>), 5.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, H<sub>2</sub>), 5.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, H<sub>2'</sub>), 4.69 (s, 2H, H<sub>4</sub> or H<sub>8</sub>), 4.30 (s, 2H, H<sub>4</sub> or H<sub>8</sub>), 1.49 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

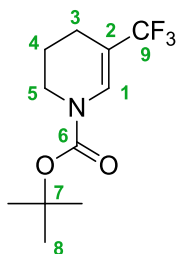
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50:50 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 163.0 (C<sub>3'</sub>), 162.9 (C<sub>3</sub>), 136.2 (C<sub>9'</sub>), 136.1 (C<sub>9</sub>), 128.9 (2C, C<sub>11</sub>), 128.1 (C<sub>10</sub> or C<sub>12</sub>), 128.0 (C<sub>10</sub> or C<sub>12</sub>), 127.9 (C<sub>10</sub> or C<sub>12</sub>), 111.7 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 110.4 (C<sub>1'</sub> or C<sub>2'</sub>), 110.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub>), 82.2 (C<sub>6</sub>), 82.0 (C<sub>6'</sub>), 48.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 48.8 (C<sub>4'</sub> or C<sub>8'</sub>), 47.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 46.8 (C<sub>4'</sub> or C<sub>8'</sub>), 28.3 (3C, C<sub>7</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 311.1366 found : 311.1366

---

***tert*-butyl 5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**II.51**)**

---



**Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass** : 251.2 g/mol



**II.51** was prepared from **II.60** (40 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) following **GP-5** ( $t_1 = 10$  min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.51** as a colorless oil (35 mg, quant.).

**IR** (neat) : 1717, 1672, 1403, 1369, 1277, 1254, 1207, 1141, 1096, 1010 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.51 (brs, 0.4H, H<sub>1'</sub>), 7.32 (brs, 0.6H, H<sub>1</sub>), 3.53 (brs, 2H, H<sub>5</sub>), 2.18-2.11 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.89-1.81 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.48 (brs, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 152.5 (C<sub>6'</sub>), 151.8 (C<sub>6</sub>), 128.2 (C<sub>1</sub>), 124.9 (q,  $J = 269.3$  Hz, C<sub>9</sub>), 105.6 (C<sub>2</sub>), 82.1 (C<sub>7</sub>), 42.3 (C<sub>5'</sub>), 41.2 (C<sub>5</sub>), 28.2 (3C, C<sub>8</sub>), 20.5 (C<sub>4</sub>), 19.4 (C<sub>3</sub>)

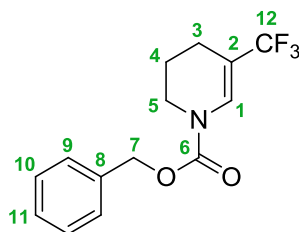
**MS** (EI)  $m/z$  : 251 (3), 195 (14), 178 (10), 176 (2), 158 (4), 151 (13), 150 (5), 132 (2), 126 (3), 82 (19), 80 (3), 58 (5), 57 (100), 56 (4), 55 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 274.1025 found : 274.1027

---

**benzyl 5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.53)**

---



**Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass** : 285.3 g/mol

**II.53** was prepared from **II.62** (35 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) following **GP-5** ( $t_1 = 10$  min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.53** as a colorless oil (17 mg, 54%).

**IR** (neat) : 1719, 1675, 1413, 1298, 1275, 1251, 1202, 1146, 1099 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.45-7.30 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>9-11</sub>), 5.21 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.58 (brs, 2H, H<sub>5</sub>), 2.13 (brt,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.82 (brquint<sub>app</sub>,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 152.9 (C<sub>6</sub>), 152.0 (C<sub>6'</sub>), 135.8 (C<sub>8</sub>), 128.5 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 128.2 (2C, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 127.9 (C<sub>9</sub>), 127.6 (C<sub>1</sub>), 124.8 (q,  $J = 270.3$  Hz, C<sub>12</sub>), 105.6 (brs, C<sub>2</sub>), 67.6 (C<sub>7</sub>), 41.6 (C<sub>5</sub>), 19.7 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 18.6 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>)

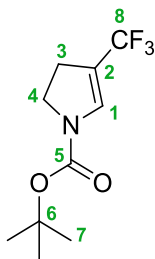
**MS** (EI)  $m/z$  : 285 (1), 241 (5), 172 (1), 106 (3), 105 (3), 92 (8), 91 (100), 89 (2), 80 (1), 77 (5), 65 (10), 63 (2), 52 (1), 51 (5), 50 (2)

**HRMS** : Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 308.0869 found : 308.0866

---

***tert*-butyl 4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (II.55)**

---



**Formula :** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 237.2 g/mol

**II.55** was prepared from **II.63** (32 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) following **GP-5** (*t*<sub>1</sub> = 10 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.55** as a colorless oil (22 mg, 78%).

**IR** (neat) : 1709, 1661, 1436, 1393, 1369, 1318, 1280, 1255, 1156, 1126 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.05 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 3.83 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.76 (brs, 2H, H<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) : δ : 151.1 (C<sub>5'</sub>), 150.3 (C<sub>5</sub>), 133.9 (C<sub>1</sub>), 123.6 (q, *J* = 266.0 Hz, C<sub>8</sub>), 108.4 (q, *J* = 35.2 Hz, C<sub>2</sub>), 80.8 (C<sub>6</sub>), 46.0 (C<sub>4'</sub>), 45.8 (C<sub>4</sub>), 27.6 (3C, C<sub>7</sub>), 26.7 (C<sub>3'</sub>), 25.6 (C<sub>3</sub>)

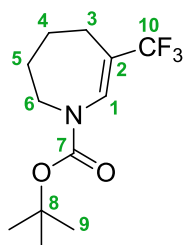
**MS** (EI) *m/z* : 237 (2), 181 (7), 164 (9), 144 (6), 137 (8), 136 (3), 117 (2), 116 (4), 89 (3), 68 (4), 67 (2), 58 (5), 57 (100), 56 (7), 55 (4)

**HRMS** : Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>H [M+H]<sup>+</sup> : 238.1049 found : 238.1049

---

***tert*-butyl 6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylate (II.56)**

---



**Formula :** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 265.3 g/mol

**II.56** was prepared from **II.64** (46 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) following **GP-5** (*t*<sub>1</sub> = 10 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.56** as a colorless oil (27 mg, 66%).

**IR** (neat) : 1716, 1669, 1397, 1296, 1267, 1244, 1150, 1100, 1043 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.42-7.08 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.78-3.68 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.38-2.29 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.89-1.78 (m, 4H, H<sub>4-5</sub>), 1.51-1.47 (br s, 9H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 153.1 (C<sub>7</sub>), 133.6 (q,  $J$  = 7.2 Hz, C<sub>1</sub>), 125.2 (q,  $J$  = 270.5 Hz, C<sub>10</sub>), 113.3 (q,  $J$  = 25.9 Hz, C<sub>2</sub>), 81.9 (C<sub>8</sub>), 46.2 (C<sub>6</sub>), 28.2 (3C, C<sub>9</sub>), 27.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 24.3 (C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 23.5 (C<sub>3</sub>)

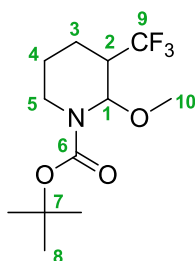
**MS** (EI)  $m/z$  : 209 (8), 192 (4), 165 (6), 164 (3), 150 (9), 96 (10), 82 (6), 68 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (24), 55 (11), 53 (4), 51 (3), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 288.1182 found : 288.1183

---

***tert*-butyl 2-methoxy-3-(trifluoromethyl)piperidine-1-carboxylate (II.60)**

---



**Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass** : 283.3 g/mol

**II.60** was prepared from *N*-*boc*-3,4-dihydro-2H-pyridine (245  $\mu$ L, 1.32 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.60** as a colorless oil (286 mg, 77%) and as a mixture of diastereoisomers a and b (estimated ratio = 70:30).

**IR** (neat) : 1699, 1452, 1411, 1393, 1367, 1322, 1275, 1153, 1102, 1065 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 5.36 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.78 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.17 (brs, 2.2H, H<sub>10a</sub>), 3.15 (brs, 0.8H, H<sub>10b</sub>), 2.89-2.76 (m, 2H, H<sub>5bis</sub>, H<sub>2</sub>), 2.03-1.81 (m, 0.6H, H<sub>3-4</sub>), 1.80-1.63 (m, 2.4H, H<sub>3-4</sub>), 1.54-1.48 (m, 1H, H<sub>3-4</sub>), 1.43 (br s, 5H, H<sub>8a</sub>), 1.40 (brs, 4H, H<sub>8b</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 154.1 (C<sub>6a</sub>), 153.3 (C<sub>6b</sub>), 126.8 (q,  $J$  = 279.0 Hz, C<sub>9b</sub>), 126.2 (q,  $J$  = 279.0 Hz, C<sub>9a</sub>), 80.0 (C<sub>7a</sub>), 79.8 (C<sub>7b</sub>), 79.7 (C<sub>1a</sub>), 78.5 (C<sub>1b</sub>), 54.3 (C<sub>10a</sub>), 53.9 (C<sub>10b</sub>), 43.6 (q,  $J$  = 24.6 Hz, C<sub>2b</sub>), 40.7 (q,  $J$  = 24.6 Hz, C<sub>2a</sub>), 37.9 (C<sub>5b</sub>), 36.6 (C<sub>5a</sub>), 27.9 (3C, C<sub>8a</sub>), 27.8 (3C, C<sub>8b</sub>), 23.2 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>), 22.9 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>), 19.5 (C<sub>3'</sub> or C<sub>4'</sub>), 18.0 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub>), 17.6 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub>)

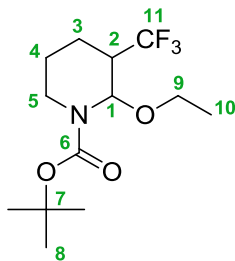
**MS** (EI)  $m/z$  : 196 (7), 195 (4), 152 (6), 151 (6), 87 (5), 86 (4), 82 (12), 72 (3), 58 (5), 57 (100), 56 (25), 55 (14), 53 (5), 51 (5), 50 (4)

**HRMS** : Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 306.1288 found : 306.1286

---

**tert-butyl 2-ethoxy-3-(trifluoromethyl)piperidine-1-carboxylate (II.61)**

---

**Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>**Mass** : 297.3 g/mol

**II.61** was prepared from *N*-*boc*-3,4-dihydro-2H-pyridine (49  $\mu$ L, 0.26 mmol, 1 equiv) following **GP-4** but using ethanol as solvent. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.61** as a colorless oil (46 mg, 59%) and as a mixture of diastereoisomers a and b (estimated ratio = 60:40).

**IR** (neat) : 1702, 1452, 1415, 1367, 1322, 1275, 1213, 1154, 1095, 1066 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 5.58 (brs, 0.3H, H<sub>1a</sub>), 5.52 (brs, 0.4H, H<sub>1'</sub>), 5.48 (brs, 0.3H, H<sub>1b</sub>), 3.81 (brd<sub>app</sub>, *J* = 11.8 Hz, 0.6H, H<sub>5a</sub>), 3.73 (brd<sub>app</sub>, *J* = 11.8 Hz, 0.4H, H<sub>5b</sub>), 3.51-3.35 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.84 (m, 1H, H<sub>5bis</sub>), 2.64 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.92 (m, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 1.72 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 1.52 (m, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 1.42 (s, 5H, H<sub>8a</sub>), 1.40 (s, 4H, H<sub>8b</sub>), 1.12 (m, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 153.9 (C<sub>6'</sub>), 153.2 (C<sub>6</sub>), 79.9 (C<sub>1b</sub>), 79.7 (C<sub>1b'</sub>), 79.6 (C<sub>1a</sub>), 77.6 (C<sub>7a</sub>), 76.7 (C<sub>7b</sub>), 62.0 (C<sub>9a</sub>), 61.7 (C<sub>9b</sub>), 40.9 (q, *J* = 24.4 Hz, C<sub>2</sub>), 38.0 (C<sub>5b</sub>), 36.6 (C<sub>5a</sub>), 27.9 (3C, C<sub>8b</sub>), 27.8 (3C, C<sub>8a</sub>), 23.2 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub>), 23.2 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub>), 19.5 (C<sub>3'</sub> or C<sub>4'</sub>), 17.9 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>), 17.6 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>), 14.6 (C<sub>10a</sub>), 14.5 (C<sub>10b</sub>) (C<sub>11</sub> is not visible out the baseline)

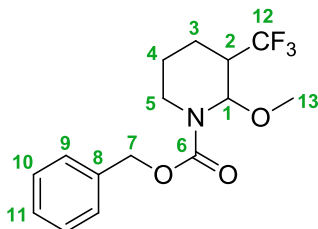
**MS** (EI) *m/z* : 197 (9), 196 (21), 195 (4), 168 (5), 152 (20), 151 (6), 101 (6), 82 (10), 72 (5), 59 (4), 58 (6), 57 (100), 56 (10), 55 (8)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 320.1444 found : 320.1442

---

**benzyl 2-methoxy-3-(trifluoromethyl)piperidine-1-carboxylate (II.62)**

---

**Formula** : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>**Mass** : 317.3 g/mol

**II.62** was prepared from *N*-*boc*-3,4-dihydro-2H-pyridine (57 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane to pentane/Et<sub>2</sub>O = 94:6, deactivated silica)

gave **II.62** as a colorless oil (52 mg, 62%) and as a mixture of diastereoisomers a and b (estimated ratio = 70:30).

**IR** (neat) : 1707, 1420, 1324, 1267, 1193, 1165, 1138, 1079  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.45-7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{9-11}$ ), 5.50 (brs<sub>app</sub>, 0.7H,  $\text{H}_{1a}$ ), 5.43 (brs<sub>app</sub>, 0.3H,  $\text{H}_{1b}$ ), 5.24-5.05 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 3.91-3.83 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.17 (brs, 2.4H,  $\text{H}_{13a}$ ), 3.12 (s, 0.6H,  $\text{H}_{13b}$ ), 3.03-2.66 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5$ ), 1.98-1.86 (m, 0.6H,  $\text{H}_{3b}$  or  $\text{H}_{4b}$ ), 1.79-1.67 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$ ), 1.60-1.46 (m, 1.4H,  $\text{H}_{3a}$  or  $\text{H}_{4a}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 154.7 ( $\text{C}_{6a}$ ), 154.1 ( $\text{C}_{6b}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{8b}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{8a}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{10a}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{10b}$ ), 127.93 ( $\text{C}_{11a}$ ), 127.88 ( $\text{C}_{11b}$ ), 127.5 (2C,  $\text{C}_{9a}$ ), 127.4 (2C,  $\text{C}_{9b}$ ), 79.6 ( $\text{C}_{1b}$ ), 79.3 ( $\text{C}_{1a}$ ), 38.8 ( $\text{C}_{7b}$ ), 66.6 ( $\text{C}_{7a}$ ), 54.5 ( $\text{C}_{13a}$ ), 54.3 ( $\text{C}_{13b}$ ), 43.4 (dq,  $J = 26.4$  Hz,  $\text{C}_{2a}$ ), 43.3 (dq,  $J = 26.8$  Hz,  $\text{C}_{2b}$ ), 37.8 ( $\text{C}_{5a}$ ), 37.4 ( $\text{C}_{5b}$ ), 23.1 ( $\text{C}_{3a}$  or  $\text{C}_{4a}$ ), 22.8 ( $\text{C}_{3b}$  or  $\text{C}_{4b}$ ), 19.5 ( $\text{C}_{3a}$  or  $\text{C}_{4a}$ ), 17.9 ( $\text{C}_{3a}$  or  $\text{C}_{4a}$ ), 17.6 ( $\text{C}_{3b}$  or  $\text{C}_{4b}$ ) ( $\text{C}_{12}$  is not visible out of the baseline)

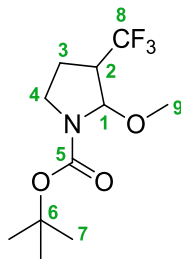
**MS** (EI)  $m/z$  : 285 (2), 241 (2), 152 (6), 106 (3), 105 (3), 92 (9), 91 (100), 89 (3), 82 (3), 77 (6), 65 (12), 63 (3), 55 (2), 51 (5), 50 (3)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 340.1131 found : 340.1130

---

***tert*-butyl 2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**II.63**)**

---



**Formula** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$

**Mass** : 269.3 g/mol

**II.63** was prepared from *N*-*boc*-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole (89 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) following **GP-4** ( $t_1 = 10$  min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 98:2$ , deactivated silica) gave **II.63** as a colorless oil (68 mg, 48%) and as a mixture of diastereoisomers a and b.

**IR** (neat) : 1706, 1386, 1343, 1276, 1162, 1125, 1084  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 5.30-5.05 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.58-3.42 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.41-3.29 (m, 3H,  $\text{H}_9$ ), 3.20-3.02 (m, 1H,  $\text{H}_{4\text{bis}}$ ), 2.31-2.14 (m, 0.8H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.12-1.93 (m, 1.2H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.42 (br s, 9H,  $\text{H}_7$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ , mixture of rotamers) :  $\delta$  : 154.0 ( $\text{C}_{5a'}$ ), 153.8 ( $\text{C}_{5a}$ ), 153.0 ( $\text{C}_{5b}$ ), 152.9 ( $\text{C}_{5b'}$ ), 126.8 (q,  $J = 277.7$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 87.9 ( $\text{C}_{1a}$ ), 87.7 ( $\text{C}_{1b}$ ), 86.5 ( $\text{C}_{1a'}$ ), 86.2 ( $\text{C}_{1b'}$ ), 79.9 ( $\text{C}_6$ ), 56.2 ( $\text{C}_{9'}$ ), 55.0 ( $\text{C}_9$ ), 44.6 ( $\text{C}_{4b}$ ), 44.1 ( $\text{C}_{4a}$ ), 27.92 ( $\text{C}_{7'}$ ), 27.85 ( $\text{C}_7$ ), 22.8 ( $\text{C}_{3b}$ ), 22.0 ( $\text{C}_{3a}$ ) ( $\text{C}_2$  is not visible out of the baseline)

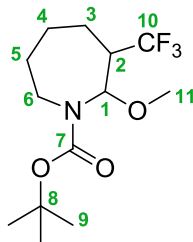
**MS** (EI)  $m/z$  : 182 (9), 176 (4), 138 (18), 73 (5), 58 (4), 57 (100), 56 (5)

**HRMS** : Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 292.1131 found : 292.1133

---

***tert*-butyl 2-methoxy-3-(trifluoromethyl)azepane-1-carboxylate (II.64)**

---



**Formula :** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 297.3 g/mol

**II.64** was prepared from *N*-*boc*-2,3,4,5-tetrahydroazepine (104 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.64** (88 mg, 56%) as a colorless oil and a mixture of diastereoisomers a and b (ratio ~60:40).

**IR** (neat) : 1699, 1394, 1328, 1298, 1245, 1151, 1101, 1078 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 5.49 (brs, 0.1H, H<sub>1a'</sub>), 5.43 (brs, 0.05H, H<sub>1b'</sub>), 5.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5H, H<sub>1a</sub>), 5.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.35H, H<sub>1b</sub>), 3.62 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.21 (br s, 0.15H, H<sub>11b'</sub>), 3.18 (br s, 0.35H, H<sub>11b</sub>), 3.15 (br s, 1H, H<sub>11a'</sub>), 3.12 (br s, 1.5H, H<sub>11a</sub>), 2.88 (m, 1H, H<sub>6bis</sub>), 2.60 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.74 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.54 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>3bis</sub> or H<sub>4bis</sub> or H<sub>5bis</sub>), 1.46 (m, 1H, H<sub>3bis</sub> or H<sub>4bis</sub> or H<sub>5bis</sub>), 1.44 (br s, 5H, H<sub>9a</sub>), 1.42 (br s, 4H, H<sub>9b</sub>), 1.13 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>3bis</sub> or H<sub>4bis</sub> or H<sub>5bis</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 155.0 (C<sub>7a</sub>), 153.5 (C<sub>7b</sub>), 127.5 (q, *J* = 280.5 Hz, C<sub>10</sub>), 84.4 (C<sub>1b</sub>), 83.2 (C<sub>1a</sub>), 79.9 (C<sub>8b</sub>), 79.7 (C<sub>8a</sub>), 54.4 (C<sub>11</sub>), 50.54 (q, *J* = 23.7 Hz, C<sub>2a</sub>), 50.49 (q, *J* = 23.7 Hz, C<sub>2a'</sub>), 48.6 (q, *J* = 23.7 Hz, C<sub>2b</sub>), 40.8 (C<sub>6b</sub>), 40.1 (C<sub>6a</sub>), 27.9 (3C, C<sub>9</sub>), 27.4 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub> or C<sub>5</sub>), 26.9 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub> or C<sub>5</sub>), 26.2 (C<sub>3a</sub> or C<sub>4a</sub> or C<sub>5</sub>), 23.9 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>), 23.7 (C<sub>3b</sub> or C<sub>4b</sub>)

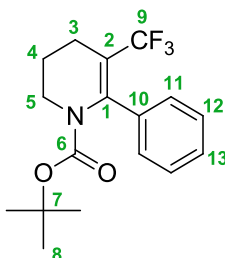
**MS** (EI) *m/z* : 241 (4), 210 (4), 204 (3), 166 (11), 165 (10), 139 (3), 87 (3), 86 (17), 73 (6), 70 (6), 68 (6), 58 (6), 57 (100), 56 (8), 55 (10)

**HRMS** : Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 320.1444 found : 320.1442

---

***tert*-butyl 6-phenyl-5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.68)**

---



**Formula :** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 327.3 g/mol

**II.68** was prepared from **II.11** (137 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.68** as a colorless oil (107 mg, 62%).

**IR** (neat) : 1704, 1631, 1456, 1384, 1367, 1311, 1276, 1139, 1109, 1087 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 7.35 (m, 5H, H<sub>11-13</sub>), 3.76-3.70 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.99-1.89 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.02 (br s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 153.8 (C<sub>6</sub>), 144.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>10</sub>), 137.8 (C<sub>1</sub> or C<sub>10</sub>), 128.6 (2C, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 128.3 (C<sub>13</sub>), 127.5 (2C, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 124.8 (q, *J* = 271.9 Hz, C<sub>9</sub>), 112.9 (q, *J* = 29.7 Hz, C<sub>2</sub>), 81.7 (C<sub>7</sub>), 44.7 (C<sub>5</sub>), 27.7 (3C, C<sub>8</sub>), 23.5 (C<sub>4</sub>), 23.4 (C<sub>3</sub>)

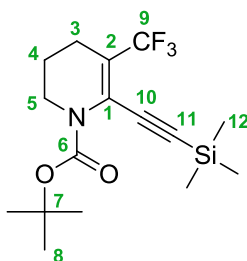
**MS** (EI) *m/z* : 271 (4), 227 (11), 226 (4), 223 (3), 158 (16), 104 (7), 103 (5), 77 (6), 58 (4), 57 (100), 56 (33), 55 (13), 53 (4), 51 (6), 50 (4)

**HRMS** : Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 350.1338 found : 350.1339

---

***tert*-butyl 5-(trifluoromethyl)-6-((trimethylsilyl)ethynyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**II.69**)**

---



**Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si

**Mass** : 347.4 g/mol

**II.69** was prepared from **II.12** (80 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.69** as a colorless oil (76 mg, 76%).

**IR** (neat) : 1710, 1612, 1456, 1390, 1367, 1282, 1252, 1205, 1152, 1114 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 3.57-3.51 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.33 (td<sub>app</sub>, *J* = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.87-1.78 (quint, 2H, H<sub>4</sub>), 1.52 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.20 (s, 9H, H<sub>12</sub>)

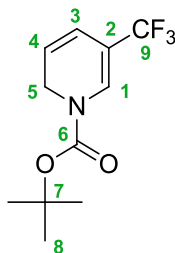
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 153.0 (C<sub>6</sub>), 125.7 (q, *J* = 3.5 Hz, C<sub>1</sub>), 124.1 (q, *J* = 272.2 Hz, C<sub>9</sub>), 122.0 (q, *J* = 29.9 Hz, C<sub>2</sub>), 102.2 (C<sub>11</sub>), 96.8 (C<sub>10</sub>), 82.6 (C<sub>7</sub>), 43.2 (C<sub>5</sub>), 28.2 (3C, C<sub>8</sub>), 23.4 (C<sub>3</sub>), 22.2 (C<sub>4</sub>), 0.5 (3C, C<sub>12</sub>)

**HRMS** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> : 370.1421 found : 370.1420

---

***tert*-butyl 5-(trifluoromethyl)pyridine-1(2H)-carboxylate (II.73)**

---



**Formula :** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 249.2 g/mol

**II.73** was prepared from **II.22** (53 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) following **GP-4** and **GP-5** (*t*<sub>1</sub> = 20 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.73** as a colorless oil (27 mg, 41%, NMR yield).

**IR** (neat) : 1723, 1664, 1396, 1370, 1275, 1256, 1146, 1107 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 7.33 (brs, 0.4H, H<sub>1'</sub>), 7.15 (brs, 0.6H, H<sub>1</sub>), 5.92 (d<sub>app</sub>, *J* = 10.3 Hz, 0.9H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 5.82 (m, 0.1H, H<sub>3'</sub> or H<sub>4'</sub>), 5.58 (brs, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 4.36 (dd<sub>app</sub>, *J* = 3.9 Hz, 2.2 Hz, 1.9H, H<sub>5</sub>), 4.32 (m, 0.1H, H<sub>5'</sub>), 1.51 (brs, 8.4H, H<sub>8</sub>), 1.49 (0.6H, H<sub>8'</sub>)

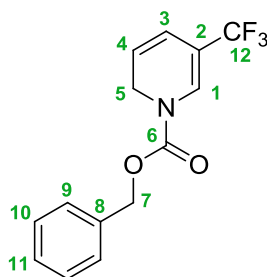
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) : δ : 152.6 (C<sub>6'</sub>), 151.6 (C<sub>6</sub>), 128.4 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 124.1 (q, *J* = 268.3 Hz, C<sub>9</sub>), 119.9 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 117.8 (C<sub>1</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 106.8 (q, *J* = 28.0 Hz, C<sub>2</sub>), 82.9 (C<sub>7</sub>), 44.5 (C<sub>5'</sub>), 43.6 (C<sub>5</sub>), 28.3 (3C, C<sub>8'</sub>), 28.2 (3C, C<sub>8</sub>)

**HRMS** : The HRMS could not be recorded because of degradation.

---

***benzyl* 5-(trifluoromethyl)pyridine-1(2H)-carboxylate (II.75)**

---



**Formula :** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 288.2 g/mol

**II.75** was prepared from **II.21** (72 mg, 0.31 mmol, 1 equiv) following **GP-4** and **GP-5** (*t*<sub>1</sub> = 20 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.75** as a colorless oil (32 mg, 37%).

**IR** (neat) : 1725, 1668, 1612, 1423, 1359, 1258, 1153, 1106, 1044 cm<sup>-1</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.38 (brs, 5.5H, H<sub>1</sub>, H<sub>9-11</sub>), 7.23 (brs, 0.5H, H<sub>1'</sub>), 5.94 (brs, 0.5H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 5.94 (brs, 0.5H, H<sub>3'</sub> or H<sub>4'</sub>), 5.63 (brs, 0.5H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub>), 5.58 (brs, 0.5H, H<sub>3'</sub> or H<sub>4'</sub>), 5.25 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 4.44 (brs, 2H, H<sub>5</sub>)

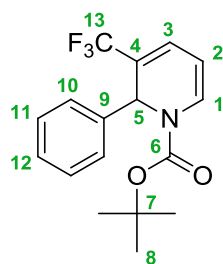
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 153.8 (C<sub>6'</sub>), 152.7 (C<sub>6</sub>), 135.3 (C<sub>8</sub>), 128.8 (4C, C<sub>9-10</sub>), 128.5 (C<sub>11</sub>), 127.4 (C<sub>1'</sub>), 125.2 (C<sub>1</sub>), 120.3 (C<sub>3'</sub> or C<sub>4'</sub>), 119.9 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 117.8 (C<sub>3'</sub> or C<sub>4'</sub>), 117.6 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 68.7 (C<sub>7</sub>), 44.3 (C<sub>5'</sub>), 44.1 (C<sub>5</sub>) (C<sub>2</sub> and C<sub>12</sub> are not visible out the baseline)

**HRMS** : Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 306.0712 found : 306.0713

---

***tert*-butyl 2-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyridine-1(2H)-carboxylate (II.82)**

---



**Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass** : 325.3 g/mol

**II.82** was prepared from **II.37** (35 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) following **GP-4** and **GP-5** (t<sub>1</sub> = 20 min). Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.82** (23 mg, 52%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1715, 1578, 1456, 1370, 1333, 1301, 1236, 1151, 1108, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50:50 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.50 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.33-7.28 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>), 7.10 (br d, *J* = 7.0 Hz, 0.5H, H<sub>1</sub>), 6.85 (br d, *J* = 7.0 Hz, 0.5H, H<sub>1'</sub>), 6.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.19 (s, 0.5H, H<sub>5</sub>), 5.87 (s, 0.5H, H<sub>5'</sub>), 5.40 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50:50 mixture of rotamers) :  $\delta$  : 152.3 (C<sub>6'</sub>), 151.8 (C<sub>6</sub>), 140.2 (C<sub>9'</sub>), 139.0 (C<sub>9</sub>), 130.2 (C<sub>1'</sub> or C<sub>10'-12'</sub>), 129.8 (C<sub>1</sub> or C<sub>10-12</sub>), 128.8 (C<sub>1'</sub> or C<sub>10'-12'</sub>), 128.5 (C<sub>1</sub> or C<sub>10-12</sub>), 128.2 (C<sub>1'</sub> or C<sub>10'-12'</sub>), 127.7 (C<sub>1</sub> or C<sub>10-12</sub>), 127.2 (C<sub>1'</sub> or C<sub>10'-12'</sub>), 125.5 (q, *J* = 5.8 Hz, C<sub>3</sub>), 123.1 (q, *J* = 270.8 Hz, C<sub>13</sub>), 119.7 (q, *J* = 28.7 Hz, C<sub>4</sub>), 102.6 (C<sub>2</sub>), 102.3 (C<sub>2'</sub>), 83.1 (C<sub>7</sub>), 82.8 (C<sub>7</sub>), 54.2 (C<sub>5'</sub>), 51.9 (C<sub>5</sub>), 28.2 (3C, C<sub>8</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>) (the numbers of carbons for C<sub>1</sub> and C<sub>10-12</sub> could not be determined)

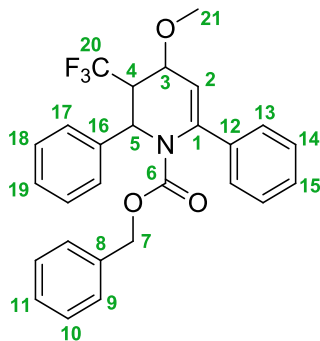
**MS** (EI) *m/z* : 223 (9), 154 (7), 148 (26), 127 (3), 78 (7), 77 (8), 75 (3), 58 (4), 57 (100), 56 (48), 55 (18), 53 (6), 52 (3), 51 (15), 50 (10)

**HRMS** : Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 348.1182 found : 348.1181

---

**benzyl 4-methoxy-2,6-diphenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (II.83)**

---



**Formula :** C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass :** 467.5 g/mol

**II.83** was prepared from **II.41** (108 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.83** (27 mg, 20%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1706, 1651, 1497, 1449, 1390, 1335, 1298, 1253, 1150, 1101 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 7.48 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.31-7.00 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 6.97 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.60 (brs, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (s<sub>app</sub>, 1H, H<sub>5</sub>), 5.73 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.96-4.75 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 4.03 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 3.28 (qt<sub>app</sub>,  $J$  = 10.2 Hz, 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) :  $\delta$  : 154.8 (C<sub>6</sub>), 139.2 (C<sub>arom</sub>), 138.1 (C<sub>arom</sub>), 135.3 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (3C, C<sub>arom</sub>), 128.3 (3C, C<sub>arom</sub>), 128.2 (3C, C<sub>arom</sub>), 128.0 (3C, C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 125.4 (2C, C<sub>arom</sub>), 116.8 (C<sub>2</sub>), 71.5 (C<sub>3</sub>), 68.2 (C<sub>7</sub>), 57.1 (C<sub>21</sub>), 52.6 (C<sub>5</sub>), 52.2 (q,  $J$  = 23.7 Hz, C<sub>4</sub>) (C<sub>20</sub> and C<sub>1</sub> are not visible, probably under C<sub>arom</sub>)

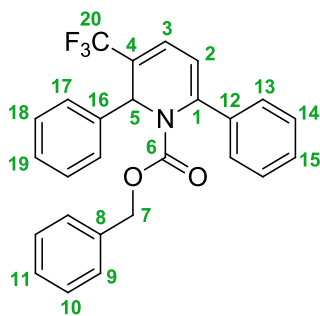
**MS** (EI)  $m/z$  : 314 (3), 104 (2), 92 (8), 91 (100), 90 (1), 89 (1), 77 (4), 65 (6), 51 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 490.1601 found : 490.1599

---

**benzyl 2,6-diphenyl-3-(trifluoromethyl)pyridine-1(2H)-carboxylate (II.84)**

---



**Formula :** C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass :** 435.4 g/mol

**II.84** was prepared from **II.41** (108 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) following **GP-4**. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et<sub>2</sub>O = 98:2, deactivated silica) gave **II.84** (16 mg, 12%) as a colorless oil.

**IR** (neat) : 1709, 1580, 1492, 1384, 1342, 1250, 1209, 1147, 1116, 1080 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 7.91-7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.82-7.72 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.55 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.29-7.20 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.94 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub>), 6.60 (d<sub>app</sub>,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.53-6.45 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub>), 5.29 (brd,  $J$  = 11.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.17 (brd,  $J$  = 11.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 155.0 (C<sub>6</sub>), 139.6 (C<sub>1</sub> or C<sub>q arom</sub>), 137.5 (C<sub>q arom</sub>), 135.6 (C<sub>q arom</sub>), 134.8 (C<sub>1</sub> or C<sub>q arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 127.5 (C<sub>arom</sub>), 124.5 (C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 123.8 (q,  $J$  = 272.0 Hz, C<sub>20</sub>), 121.9 (C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 115.8 (q,  $J$  = 31.0 Hz, C<sub>4</sub>), 68.7 (C<sub>7</sub>), 54.5 (C<sub>5</sub>) (the number of C cannot be determined for C<sub>arom</sub>)

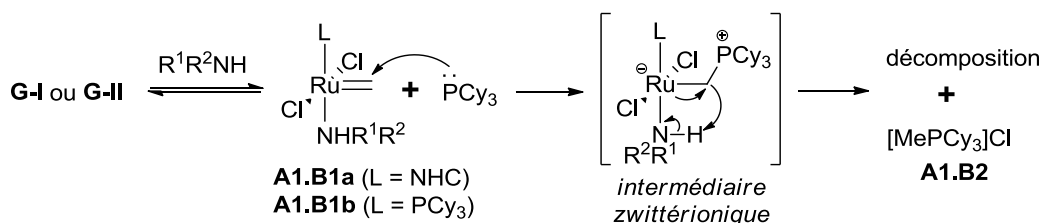
**MS** (EI)  $m/z$  : 315 (1), 314 (5), 300 (2), 299 (2), 298 (1), 177 (1), 128 (1), 104 (1), 92 (8), 91 (100), 89 (1), 77 (4), 65 (7), 63 (1), 51 (3)

**HRMS** : Calculated for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 458.1338 found : 458.1339

# Annexe 1 :

## Preuve du mécanisme de dégradation des catalyseurs de Grubbs

Dans le but de prouver le mécanisme de dégradation des catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération en présence d'amines par attaque de la PCy<sub>3</sub> sur le méthylidène **A1.B1** lors d'une réaction de métathèse, le groupe de Fogg a tenté d'intercepter l'intermédiaire zwitterionique supposément formé<sup>180</sup> qui conduirait au phosphonium **A1.B2** par abstraction d'un proton (celui de l'amine par exemple dans le cas d'une amine 1<sup>aire</sup> ou 2<sup>aire</sup>) (Schéma 191).<sup>181</sup>



Afin d'inhiber ou de ralentir le processus d'abstraction de proton et de pouvoir isoler l'intermédiaire zwitterionique, les auteurs ont sélectionné la pyridine puisque celle-ci ne possède pas de proton pouvant être arraché. Ils ont fait réagir les complexes **A1.B1a-b\*** marqués au <sup>13</sup>C au niveau du méthylidène avec 10 équivalents de pyridine et ont suivi l'évolution des complexes par RMN. Dans le cas de **A1.B1a\***, l'intermédiaire zwitterionique **A1.B3a\*** n'a pas pu être détecté et seuls la PCy<sub>3</sub> libre et le sel de phosphonium **A1.B2\*** ont été observés (Schéma 192, éq 1). En revanche, le complexe de 1<sup>ère</sup> génération **A1.B1b\*** a conduit à la formation quasi-exclusive du complexe **A1.B3b\*** ainsi qu'à une petite quantité de **A1.B2\*** (Schéma 192, éq 2).

<sup>180</sup> Hong, S., H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7961-7968.

<sup>181</sup> Lummis, J. A. M.; McClennan, W. L.; McDonald, R. and Fogg, D. E. *Organometallics* **2014**, 33, 6738-6741.

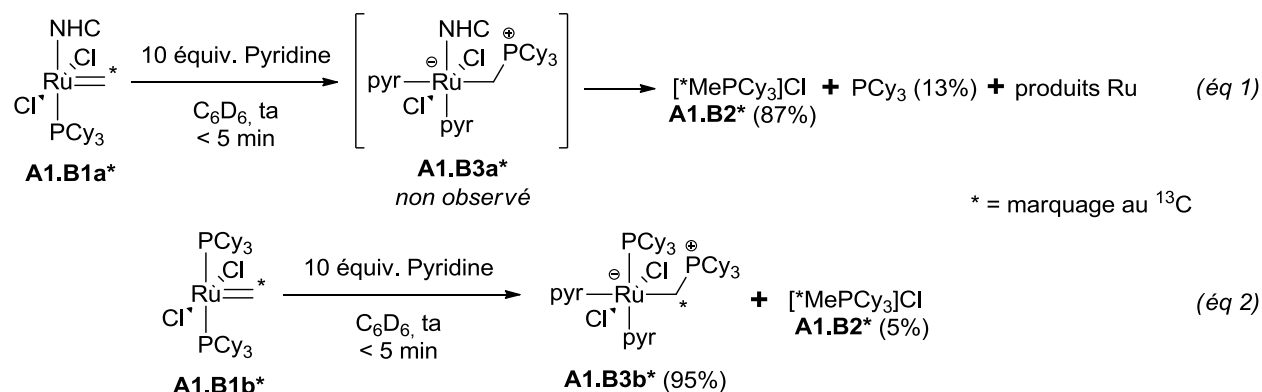


Schéma 192

Ce complexe **A1.B3a\*** a ensuite été dégradé par chauffage à 60 °C pendant 18 h et bien que le sel **A1.B2\*** se soit formé, la  $\text{PCy}_3$  ainsi que d'autres sous-produits phosphorés non identifiés ont été observés. L'un des produits de dégradation contenant le ruthénium est le complexe **A1.B4** connu qui précipite (Schéma 193).

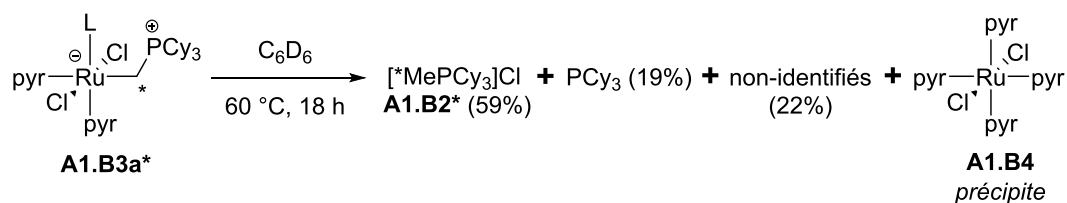


Schéma 193

Ces expériences tendent à montrer que la dégradation du méthylidène provient de l'attaque nucléophile de la phosphine  $\text{PCy}_3$  relarguée dans le milieu réactionnel *via* la formation d'un intermédiaire zwitterionique lors de réaction de métathèse en présence des catalyseurs de Grubbs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération.

# Annexe A2 :

## Exemples de trifluorométhylation nucléophile en présence du réactif de Ruppert-Prakash

Puisque de nombreux exemples de trifluorométhylation nucléophile impliquant  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  ont été décrits dans la bibliographie,<sup>182</sup> nous présenterons une sélection des différents électrophiles qu'il est possible de trifluorométhyliser en présence de ce réactif.

- Trifluorométhylation de composés carbonylés

La première trifluorométhylation de cétones et d'aldéhydes en présence de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  a été reportée par Prakash *et al.* à la fin des années 80. Les auteurs ont montré qu'en présence d'une quantité catalytique de TBAF,  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  permettait de trifluorométhyliser les cétones **A2.B1** et aldéhydes **A2.B2** pour obtenir les alcools trifluorométhylés **A2.B3** avec de bons rendements après hydrolyse acide de l'éther silylé intermédiaire (Schéma 194).

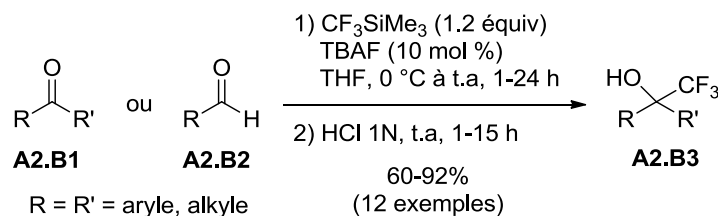


Schéma 194

Le mécanisme de trifluorométhylation des composés carbonylés implique la formation de l'espèce silylée pentacoordinée instable **A**, générée par l'addition nucléophile d'un ion fluorure  $\text{F}^-$  sur  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (Schéma 195). Cette espèce va ensuite réagir avec le composé carbonylé **B** par attaque nucléophile de  $\text{CF}_3^-$  pour former l'alcoolate trifluorométhylé **C** et  $\text{Me}_3\text{SiF}$ . Bien que le TBAF serve d'initiateur de la réaction lors du premier cycle catalytique, c'est l'alcoolate **C** qui est le catalyseur de la réaction. Cet alcoolate réagit avec une autre molécule de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  pour former une nouvelle espèce silylée pentacoordinée instable **D**. Cette dernière transfère son groupement  $\text{CF}_3$  à une molécule carbonylée **B** ce qui régénère l'alcoolate **C** et produit l'éther silylé **E** qui va ensuite s'hydrolyser en alcool trifluorométhylé **F**.

<sup>182</sup> Pour une revue récente, voir : Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730 et les références ci-incluses.

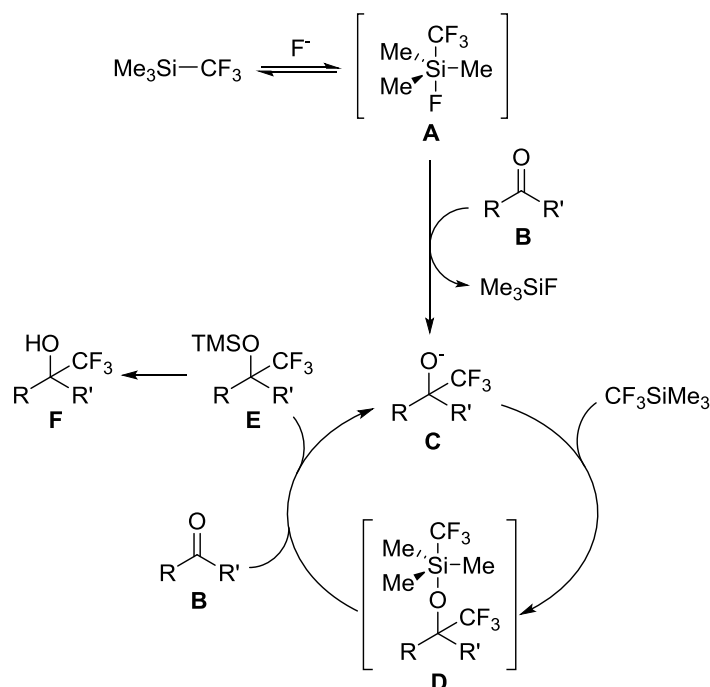


Schéma 195

Signalons qu'à partir de la réaction de trifluorométhylation de cétones **A2.B4**, il a été possible d'accéder aux trifluoroacétamides **A2.B5** avec des rendements moyens à bons (32-81%) en présence d'acétonitrile et en conditions acides par une réaction de Ritter de l'intermédiaire éther silylé généré lors de la réaction de trifluorométhylation (Schéma 196).<sup>183</sup>

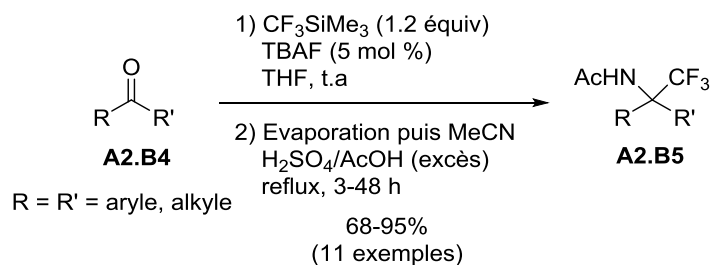


Schéma 196

En modifiant légèrement les conditions de trifluorométhylation de cétones et d'aldéhydes, Prakash *et al.* ont montré qu'il était possible de réaliser la trifluorométhylation des esters **A2.B6** en conditions anhydres strictes et dans un solvant apolaire (pentane ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Schéma 197). Les auteurs ont ainsi obtenus les trifluorométhylcétones **A2.B7** avec de très bons rendements (68-95%) malgré des temps de réaction longs (18-72 h). Signalons que les esters propargyliques ne sont pas des substrats compatibles car ils conduisent à de la polymérisation.

<sup>183</sup> Tongco, E. C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 1193-1195.

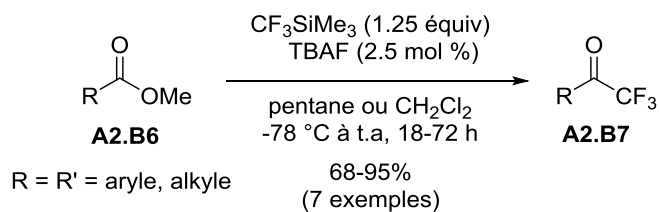


Schéma 197

Alternativement, Leadbeater *et al.* ont démontré qu'il était possible d'accéder à des trifluorométhylcétones par trifluorométhylation des amides de Weinreb correspondants.<sup>184</sup>

- Trifluorométhylation d'imines

La première trifluorométhylation d'imines, plus précisément d'azirines, a été décrite par Laurent *et al.* Les auteurs ont synthétisé les aziridines trifluorométhylées **A2.B9a-d** avec des rendements moyens à bons (41-86%) par réaction des azirines **A2.B8a-d** avec  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  en présence d'une quantité catalytique de TBAF (Schéma 198).<sup>185</sup>

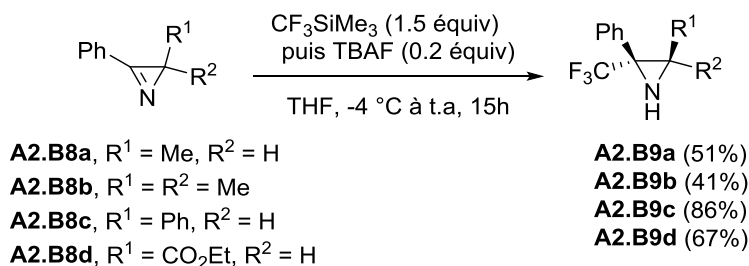


Schéma 198

De nombreuses méthodes de trifluorométhylation d'imines existent dans la bibliographie,<sup>186</sup> la plus générale ayant été décrite par le groupe de Levin.<sup>187</sup> Les auteurs ont synthétisé une large gamme d'amines α-trifluorométhylées **A2.B11** avec des rendements modestes à excellents (20-90%) à partir des imines correspondantes **A2.B10** en présence de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  en conditions acides (Schéma 199).

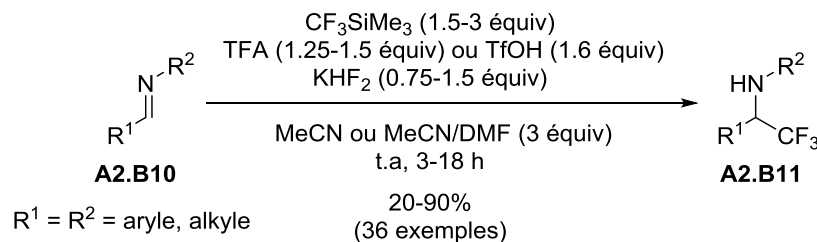


Schéma 199

<sup>184</sup> Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9610–9612.

<sup>185</sup> Félix, C. P.; Khatimi, N.; Laurent, A. Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3303-3304.

<sup>186</sup> Pour une micro-revue sur le sujet, voir : Dilman, A. D.; Levin, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 831–841.

<sup>187</sup> Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5226–5230.



- Trifluorométhylation d'électrophiles composés d'hétéroatomes

Signalons que  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  a été utilisé pour trifluorométyler une variété d'électrophiles contenant des hétéroatomes tels que des borates,<sup>188</sup> des phosphines<sup>189</sup>, des sulfones<sup>190</sup> ou des dithioesters.<sup>191</sup>

---

<sup>188</sup> Molander, G. A.; Hoag, B. P. *Organometallics* **2003**, 22, 3313-3315.

<sup>189</sup> a) Tworowska, I.; Dabkowski, W.; Michalski, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2898-2900. b) Panne, P.; Naumann, D.; Hoge, B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 283-286.

<sup>190</sup> Kolomeitsev, A. A.; Movchun, V. N.; Kondratenko, N. V.; Yagupolski, Y. L. *Synthesis* **1990**, 1151-1152.

<sup>191</sup> Gouault-Bironneau, S.; Timoshenko, V. M.; Grellepois, F.; Portella, C. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 134, 164-171.

# Annexe A3 :

## Transformations des dihydropyridines trifluorométhylées

- Oxydation aux pyridines

Plusieurs méthodes d'oxydation de dihydropyridines en pyridines ayant été décrites dans la bibliographie, nous nous sommes intéressés à cette réaction pour accéder à des pyridines trifluorométhylées à partir des dihydropyridines précédemment synthétisées.

L'oxydation de dihydropyridines non substituées en position C6 a été décrite dans la littérature<sup>192</sup> mais elle requiert des conditions de chauffage drastiques en présence de soufre élémentaire S<sub>8</sub> (Schéma 200).

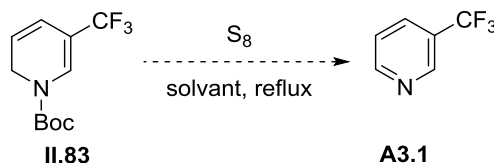
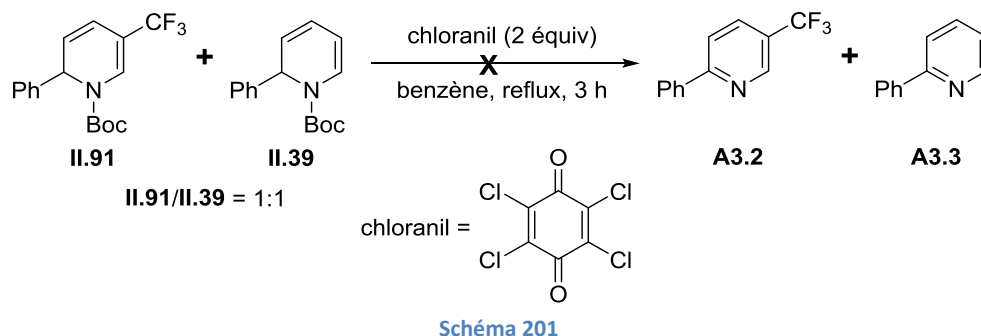


Schéma 200

C'est pourquoi, nous nous sommes dans un premier temps concentrés sur les méthodes impliquant des dihydropyridines possédant un groupement en position C6, ces dernières pouvant être oxydées dans des conditions plus douces. Des essais préliminaires ont été réalisés à partir du mélange des dihydropyridines **II.91** et **II.39** obtenu précédemment (voir Tableau 36, entrée 6). Le chloranil a été utilisé comme oxydant mais malheureusement, la formation des pyridines **A3.2** et **A3.3** n'a pas été détectée lors de la réaction et le mélange de départ a été récupéré (Schéma 201). Ce résultat est assez surprenant car même si le groupement CF<sub>3</sub> modifie la réactivité de la dihydropyridine **II.91** vis-à-vis d'un oxydant, la dihydropyridine **II.39** devrait être aisément oxydée. Cependant ce manque de réactivité de 1,2-dihydropyridines vis-à-vis d'un oxydant a déjà été observé.<sup>169</sup> Pour étudier plus en détails la réactivité de dihydropyridines trifluorométhylées, il faudrait réaliser la réaction à partir de **II.91** uniquement et tester d'autres oxydants comme le DDQ.<sup>193</sup>

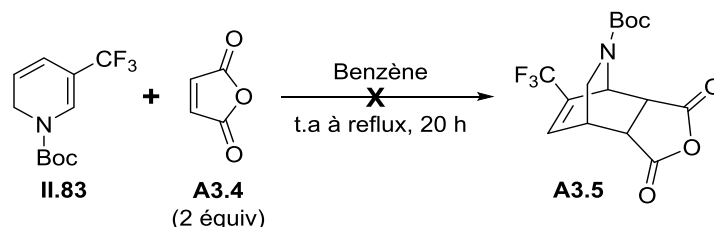
<sup>192</sup> Comins, D. L., Herrick, J. J. *Heterocycles* **1987**, 26, 2159-2164.

<sup>193</sup> Pour un exemple d'oxydation de 1,2-dihydropyridines en pyridines, voir : Monguchi, D.; Majumdar, S.; Kawabata, T. *Heterocycles* **2006**, 68, 2571-2578.

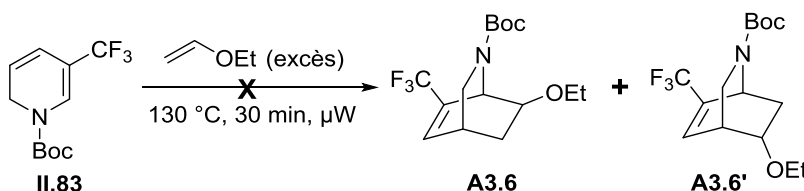


- Réactions de Diels-Alder

La réactivité de la tétrahydropyridine **II.83** en réaction de Diels-Alder avec différents diénophiles a été étudiée. Lorsque celle-ci a été mise à réagir en présence de l'anhydride maléique **A3.4** (2 équiv) aucune réactivité de la dihydropyridine **A3.5** n'a été observée, que ce soit à température ambiante ou au reflux (Schéma 202).



Ce résultat pourrait s'expliquer par la présence du groupement  $\text{CF}_3$  qui appauvrit en électrons la dihydropyridine. Une réaction de Diels-Alder à demande inverse a donc été envisagée et la dihydropyridine **II.83** a été placée dans un excès d'éthylvinyléther sous irradiation micro-ondes. Mais encore une fois, aucune réactivité de la dihydropyridine **II.83** n'a été observée et aucun des régioisomères **A3.6** ou **A3.6'** des produits de cyclisation *endo* ou *exo* n'ont été détectés (Schéma 203).



La dihydropyridine **II.83** semble trop appauvrie en électrons pour être réactive en réaction de Diels-Alder en tant que diène. Il pourrait être intéressant de l'engager en réaction de Diels-Alder en tant que diénophile en présence d'un diène enrichi, comme le diène de Danishefsky, afin d'étudier la sélectivité de cette transformation (Schéma 204).

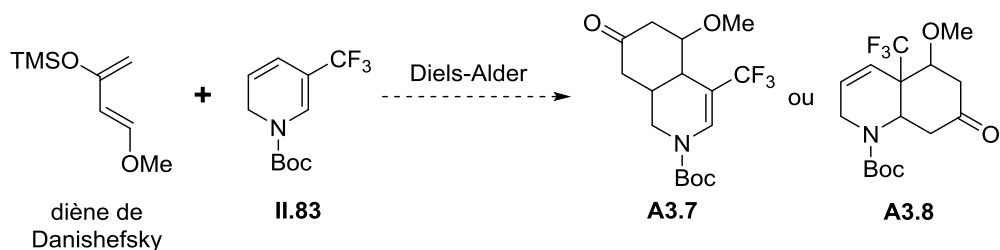


Schéma 204

- Réactions de di-hydroxylation

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité de la tétrahydropyridine **II.83** dans des conditions de dihydroxylation (Schéma 205). Lorsque **II.83** a été mise à réagir avec 1 équivalent de NMO en présence d'une quantité catalytique d' $\text{OsO}_4$  (2 mol %), un mélange complexe a été obtenu après purification. Ce mélange semble contenir l'un des diols attendus **A3.9** ou **A3.10** mais la présence d'impuretés empêche la détermination de la structure exacte des produits formés (Schéma 205, éq 1).

Afin d'éviter la formation d'un mélange de diols, une double réaction de di-hydroxylation de **II.83** a été menée en présence d'un excès de NMO et d'une quantité catalytique d' $\text{OsO}_4$  (2 mol %). Le milieu réactionnel a ensuite été traité par  $\text{Ac}_2\text{O}$ /pyridine afin d'obtenir le tétra-acétate **A3.11**, plus facilement purifiable par chromatographie sur silice. Bien que le tétraol intermédiaire semble avoir été formé, aucun produit n'a pu être isolé après purification et seuls des produits de dégradation ont été observés (Schéma 205, éq 2). Cette dégradation provient probablement du fait que le groupement  $\text{CF}_3$  rend le proton en  $\alpha$  acide rendant ainsi les groupements acétates facilement éliminables en présence de la pyridine.

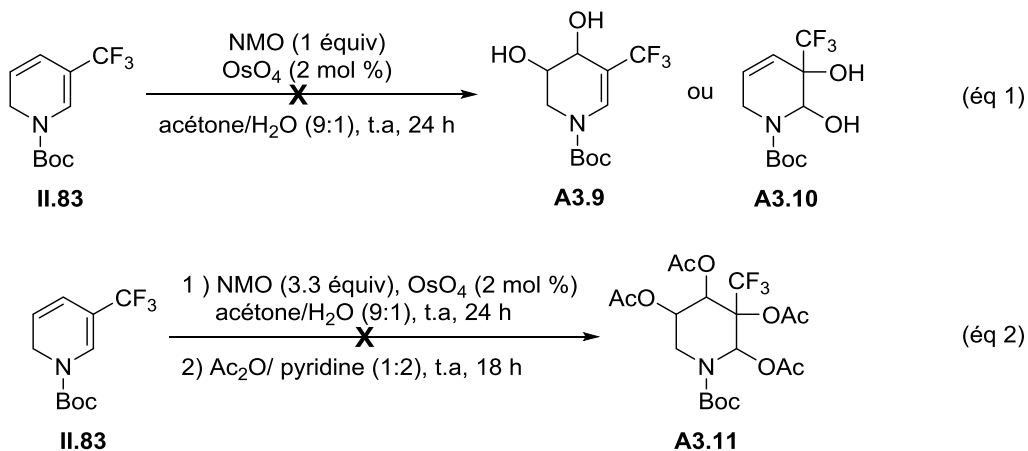


Schéma 205

- Epoxydation

Des exemples d'époxydations régiosélectives de dihydropyridines ayant été décrits dans la littérature,<sup>194</sup> nous avons étudié cette transformation à partir de la dihydropyridine **II.83**. Après réaction avec *m*CPBA et purification, l'époxyde souhaité **A3.12** n'a pas été obtenu mais un des deux produits d'ouverture de l'époxyde par le carboxylate dérivé du *m*CPBA **A3.13** ou **A3.14** a été isolé avec un rendement faible (Schéma 206). Cette réaction d'ouverture a déjà été observée<sup>194</sup> mais, dans notre cas, la présence d'impuretés et de rotamères empêchent l'attribution formelle de la structure du produit.

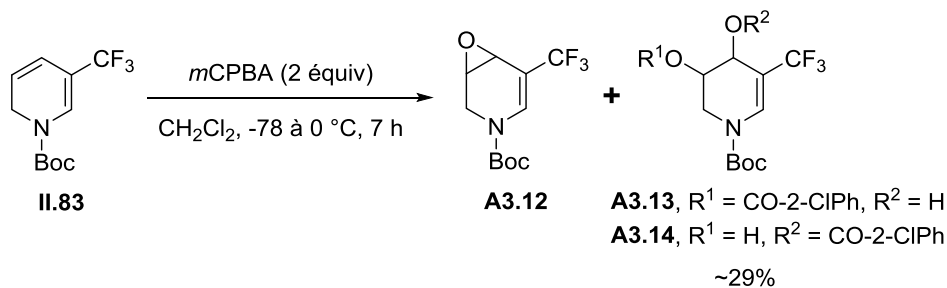


Schéma 206

<sup>194</sup> Voir par exemple : Zhao, G.; Deo, U. C.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 201-203.



# Résumé

La métathèse d'oléfines est une des réactions les plus efficaces pour former des liaisons carbone-carbone et elle est maintenant utilisée pour synthétiser une large gamme de composés tels que des polymères, des produits issus de la pétrochimie, des produits pharmaceutiques ou des molécules naturelles. Une large gamme de groupes fonctionnels est tolérée comme des alcools, des amides, des carbamates et des sulfonamides. Cependant, des limites restent à surmonter comme la présence de *N*-hétéroaryles enrichis qui désactivent le catalyseur par coordination au centre métallique et/ou réagissent avec les intermédiaires. Nous décrivons dans ce manuscrit que le choix du substituant approprié d'une pyridine contenant une oléfine permet à la métathèse croisée d'avoir lieu et cette méthode a été appliquée à d'autres *N*-hétéroaryles.

Outre les *N*-hétéroaryles, les composés fluorés sont largement utilisés en chimie médicinale, en agrochimie et dans le domaine des matériaux. Parmi ces composés fluorés, le groupement trifluorométhyle est le motif le plus utilisé. En effet, comparés à leurs analogues non fluorés, les composés possédant un groupement trifluorométhyle ont souvent de meilleures propriétés biologiques. C'est pourquoi il est intéressant de développer de nouvelles méthodes d'introduire ce groupement sur des molécules organiques, plus particulièrement des hétérocycles azotés. Dans ce but, nous avons développé une nouvelle méthode de trifluorométhylation d'ènes-carbamates cycliques pour accéder à des pipéridines, tétrahydropyridines et dihydropyridines trifluorométhylées.

# Abstract

Olefin metathesis has emerged as one of the most efficient carbon-carbon bond forming reaction and has now been applied to the synthesis of a wide range of compounds such as polymers, petrochemicals, pharmaceuticals and natural compounds. A large range of functional groups are well tolerated including alcohols, amides, carbamates and sulfonamides. However, some limitations still have to be overcome such as rich *N*-heteroaryles which are probably causing deactivation of the ruthenium catalyst by coordination of the metal center and/or reacting with the intermediates. We describe in this manuscript that a suitable choice of the 2-substituent olefinic substituted pyridine allows the cross-metathesis to occur and the method has been applied to other *N*-heteroaryles.

Apart from *N*-heteroaryles, fluorinated compounds are widely used in pharmaceuticals, agrochemicals and materials. Among the organofluorides, the trifluoromethyl group is the most important motif used. In fact, compared to their non-fluorinated counterpart, trifluoromethylated compounds often show enhanced biological properties. Thus, new ways to introduce trifluoromethyl group into organic molecules, especially nitrogen heterocycles, are of keen interest. In this aim, we have developed a new method to introduce the trifluoromethyl moiety onto various cyclic ene-carbamates to access trifluoromethylated piperidines, tetrahydropyridines and dihydropyridines.